

4 Vergleich von Bestrahlungstechniken anhand klinischer Daten

Inhalt

4.1 Methoden und Eingangsgrößen der Simulation	63
4.1.1 Patientendatensätze	63
4.1.2 Bestrahlungsplanung	65
4.1.3 Simulation der Bewegung	68
4.2 Ergebnisse	69
4.2.1 Vergleich der Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses .	69
4.2.2 Besonderheiten der einzelnen Bestrahlungstechniken	75
4.3 Diskussion und Zusammenfassung	79

In diesem Kapitel werden anhand von Patientendatensätzen verschiedene Techniken im Umgang mit Organbewegung verglichen. Die Simulationen beziehen sich auf die Bestrahlung mit Kohlenstoff-12 unter Verwendung der Rastercantechnik. Als Techniken zur Minimierung des Organbewegungseinflusses wurden i) Bewegungskompensation (*Tracking*), ii) Strahlunterbrechung (*Gating*), iii) Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*), iv) Bestrahlung mit vergrößerten Sicherheitssäumen (ITV-Konzept) und als Vergleich v) Bestrahlung mit passiver Energiemodulation (siehe Abschnitt 1.1.3) simuliert.

In den folgenden Abschnitten werden die Vorgehensweise bei den Simulationen beschrieben, deren Ergebnisse vorgestellt und abschließend diskutiert.

4.1 Methoden und Eingangsgrößen der Simulation

4.1.1 Patientendatensätze

4D-CT und Zielvolumen

Die Simulationen dieser Studie basieren auf fünf 4D-CT Datensätzen (Patient_A–Patient_E; Voxelgröße $0.97 \times 0.97 \times 2.5 \text{ mm}^3$), die am Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA von E. Rietzel aufgenommen wurden [Rie05a]. Die Daten stammen von Patienten mit Lungentumoren, die mittels IMRT oder 3D-konformer Photonenbestrahlung behandelt wurden. Technisch wurden die Aufnahmen durch die in Abschnitt 1.2.2 beschriebenen Methoden erzeugt. Abbildung 4.1 zeigt Ausschnitte eines 4D-CT Datensatzes. Das gescannte Volumen umfasst die gesamte Lunge der Patienten. Basierend auf den axialen Schnitten konturierte ein Arzt für alle Patienten und Bewegungsphasen $0 \leq i \leq 9$ das *gross tumor volume* (GTV_{*i*}). Die Bewegungsphase 0 stellt in etwa den Zustand der Inhalation, Bewegungsstufe 5 den der Exhalation dar (siehe Abbildung 4.1 d). Mittels automatischer Segmentierung wurden beide Lungenflügel bestimmt.

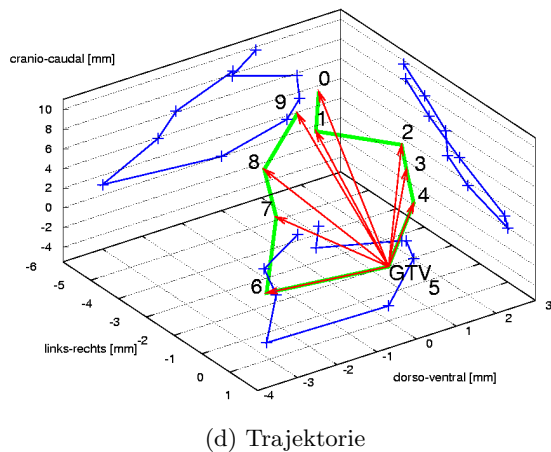
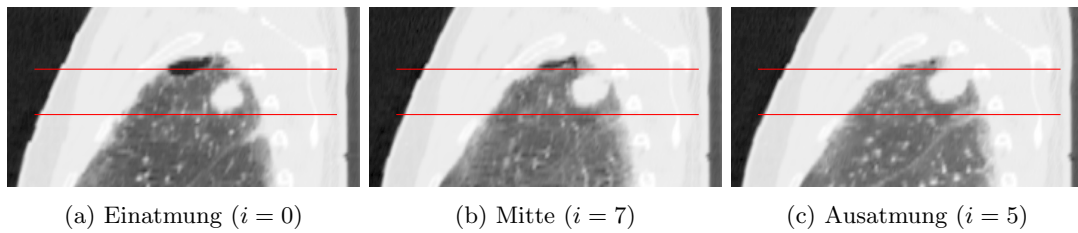


Abbildung 4.1: (a-c) Drei 4D-CT-Phasen von Patient_D. Gezeigt sind sagittale Schichten durch etwa die Mitte der GTV_i . Das Tumervolumen ist aufgrund der erhöhten Dichte leicht innerhalb der Lunge erkennbar. Durch die Abtastung treten keine Bewegungsartefakte auf, die GTV_i der einzelnen Bewegungsphasen sind gut konturierbar und der Bewegungseinfluss quantifizierbar. Die roten Linien wurden hinzugefügt, um die Bewegung abschätzen zu können. (d) Dreidimensionale Schwerpunktstrajektorie aller zehn Bewegungsphasen (grün) mit Projektion in die Hauptebenen (blau) und der notwendigen Transformation (rot) aus der Referenzbewegungsphase (GTV_5). Gezeigt ist die Transformation des Schwerpunkts, bei bewegungskompensierter Bestrahlung existiert für jeden Rasterpunkt jeder Bewegungsphase ein entsprechender Kompensationsvektor.

Transformation zwischen den Bewegungsphasen

Für die Simulation von Bestrahlungen unter Bewegungseinfluss werden außer den 4D-CT-Daten die Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen benötigt, um die Dosis im Referenzsystem und die Transformationsparameter berechnen zu können (siehe Abschnitt 2.3). Die Berechnung dieser Daten erfolgte von E. Rietzel mit der Software *vtkCISG* [Har93]. Wesentliche Schritte der Berechnung und Anwendung sind in Anhang A beschrieben.

Pro Patient wurden sowohl nicht-rigide als auch rigide Transformationsvorschriften verwendet.¹ Es ist jeweils ein kompletter Satz notwendig, das heißt neun einzelne Transformationsvorschriften, um die Bewegungsphasen 0–4 und 6–9 in die Referenzbewegungsphase 5 (Ausatmung) zu transformieren (siehe Abbildung 4.1 d). Die Berechnung der rigiden Transformationsvorschriften fand nur für das GTV statt, die Berechnung der nicht-rigiden Transformation innerhalb eines Volumens, das die Lungen und das Mediastinum² einschließt. Die Transformationsvorschriften besitzen demnach nur innerhalb der jeweils zugrunde liegenden Volumina Gültigkeit.

Abbildung 4.2 zeigt Ausschnitte des Transformationsfeldes für Patient_D. Aus dem Vergleich zwischen rigider und nicht-rigider Transformation wird deutlich, dass auch bei nicht-rigider Transformation innerhalb des Tumervolumens eine weitgehend rigide Transformation stattfindet, die gut mit der rigiden Optimierung auf dem GTV übereinstimmt. Abweichungen

¹*Nicht-rigide* Transformationen können Deformationen innerhalb des Datensatzes parametrisieren, während *rigide* Transformationen globale dreidimensionale Translationen und Rotationen des Datensatzes beschreiben (siehe auch Anhang A).

²Mediastinum: mittleres Gebiet des Brusttraums; Raum zwischen den beiden Lungen [Red02]

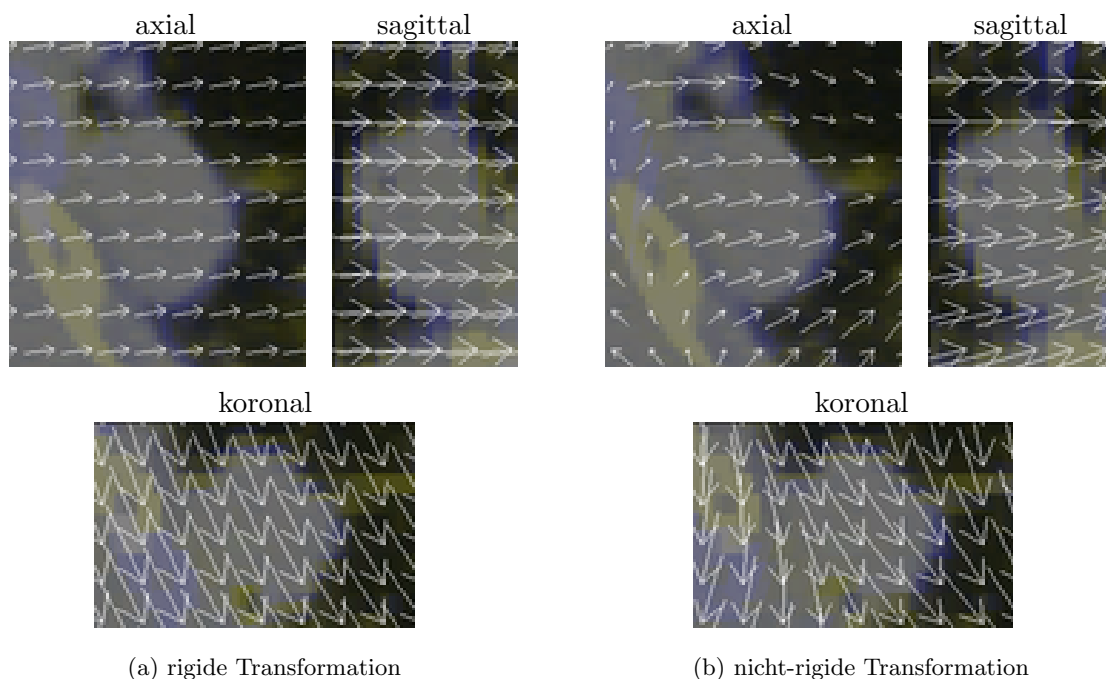


Abbildung 4.2: Visualisierung der für Patient_D verwendeten Transformationsvorschrift (Pfeile). Im Referenzsystem überlagert sind das Computertomogramm der Einatemphase (Phase 0, gelb) und das der Referenzphase (Ausatmung, Phase 5, blau). Gezeigt sind jeweils ein axialer, koronaler und sagittaler Schnitt durch den Tumor. Funktioniert die Transformation, so erscheint die blau-gelbe Überlagerung grau. Die rein rigide Transformation (a) wurde bei allen Techniken innerhalb des GTV verwendet. Für die Transformation des restlichen Gewebes wurden die nicht-rigiden Transformationen (b) benutzt.

treten insbesondere in den Randbereichen des Tumorumfanges auf, da dort der Einfluss von Bewegungen des umliegenden Gewebes am größten ist.³

Für die Berechnung der Transformationsparameter bei bewegungskompensierter Bestrahlung (*Tracking*) wurden die innerhalb des GTV gültigen rigiden Transformationsvorschriften verwendet. Für die Dosisberechnung wurden bei allen Techniken beide Transformationsvorschriften verwendet: Innerhalb des GTV die rigiden Transformationsvorschriften, außerhalb in Lunge und Mediastinum die nicht-rigiden.

4.1.2 Bestrahlungsplanung

Das Ziel der Bestrahlungsplanung war nicht ein klinisch akzeptabler Bestrahlungsplan, sondern ein Bestrahlungsplan, der die Möglichkeit bietet, die Minimierung des Bewegungseinflusses der untersuchten Techniken zu beurteilen. Als *planning target volume* (PTV) wurde daher das *internal target volume* (ITV) verwendet, welches in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik aus der Einhüllenden des GTVs über die betroffenen Bewegungsphasen gebildet wurde. Diese Volumina werden mit $GTV_{i,j}$ bezeichnet, wobei $0 \leq i < j \leq 9$ die kombinierten Bewegungsphasen parametrisieren (siehe Abbildung 4.3). Die Extreme sind mehrfache Bestrahlung oder Bestrahlung mit passiver Energiemodulation, bei denen die Einhüllende aller

³Für die nicht-rigiden Berechnungen wurde ein *B-spline* Raster mit 15 mm Abstand verwendet. Lokale Einflüsse wie beispielsweise die Übergänge Tumor-Lunge oder Lunge-Brustkorb können damit unter Umständen nur unzureichend beschrieben werden (siehe auch Anhang A).

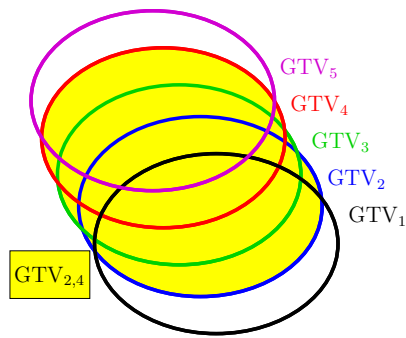


Abbildung 4.3: Als Zielvolumen (PTV) wurde das der Bestrahlungstechnik gerecht werdende ITV verwendet. Findet die Bestrahlung während mehreren Bewegungsphasen statt, bildet sich das ITV aus der Einhüllenden (gelb) der betroffenen GTV_i und wird als $GTV_{i,j}$ bezeichnet. (i, j) parametrisieren die betroffenen Bewegungsphasen (hier Bewegungsphasen 2–4).

Bewegungsphasen verwendet wird, und bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*) bei der das PTV dem GTV der Referenzbewegungsphase entspricht, da die Bewegung durch die Kompensation in der Referenzbewegungsphase „eingefroren“ wird. Bei unterbrochener Bestrahlung wurde ein Bestrahlungsfenster von 30 % der Atemperiode verwendet. Tabelle 4.1 enthält unter anderem detaillierte Angaben zu Größe, Lage und Mobilität des GTV.

Für alle PTVs wurde die Einhüllende nicht nur geometrisch, sondern auch unter Berücksichtigung der Strahlreichweite berechnet [Eng, Rie05b]. Bei der Optimierung des Referenzbestrahlungsplans auf der 4D-CT-Referenzphase wurde dazu pro Rasterpunkt die maximale Reichweite aus allen 4D-CT-Phasen verwendet. Durch dieses Vorgehen ist gewährleistet, dass unabhängig von der für die Optimierung verwendeten 4D-CT-Phase die Strahlenergie ausreichend ist, um das im Vergleich zur Lunge sehr dichte Tumorgewebe mit der erforderlichen Dosis zu belegen (bei bewegungskompensierter Bestrahlung ist dies Teil der Kompensationsvektorberechnung). Um eine Abdeckung des PTV zu erreichen, wurden die GTV-Konturen in der Optimierung lateral um das 1.1-fache der Strahlbreite und distal um $3\text{mm}_{\text{Wasser}}$ erweitert. Details der PTV-Konstruktion sind in Tabelle 4.2 genannt. Zusammenfassend gilt: $PTV = ITV = GTV_{i,j}$.

Alle Bestrahlungspläne bestehen aus einem entweder dorsal oder frontal eingestrahnten Feld ($2 \times 2\text{mm}^2$ Raster, minimaler Abstand zwischen den Isoenergieschichten; bei Patient_B $4 \times 4\text{mm}^2$ Raster mit $3\text{mm}_{\text{Wasser}}$ Schichtabstand), je nachdem bei welchem Eintrittskanal weniger gesundes Lungengewebe durchstrahlt wird. Optimiert und berechnet wurde nur die physikalische Dosis.

Tabelle 4.1: Tumorposition (als betroffener Lungenflügel), Volumen der PTVs und die Schwerpunktsbewegung des GTVs für die verwendeten Patientendaten (Daten teilweise von E. Rietzel). (l.r.=links-rechts, p.a.=postero-anterior, c.c.=kranio-kaudal)

Datensatz	Patient _A	Patient _B	Patient _C	Patient _D	Patient _E
Lungenflügel	links	rechts	rechts	links	rechts
GTV [cm ³]	2.9 ± 1.9	155.5 ± 5.2	16.2 ± 0.8	5.8 ± 0.5	4.1 ± 0.3
GTV ₅ [cm ³]	2.9	160.7	17.2	6.5	4.1
GTV _{4,6} [cm ³]	3.7	175.8	19.5	8.2	4.8
GTV _{0,9} [cm ³]	5.5	213.2	31.2	13.6	7.3
Maximale Bewegung	l.r. [mm]	1.6	0.7	12.2	3.7
	p.a. [mm]	5.6	0.9	6.1	5.0
	c.c. [mm]	3.1	9.5	3.5	9.6

Tabelle 4.2: Konstruktion des *planning target volumes* (PTV) aus der Einhüllenden des *gross tumor volumes* (GTV; der Index definiert den Bereich der verwendeten Bewegungsphasen (siehe auch Abbildungen 4.3 und 4.1 d)) für die einzelnen Bestrahlungstechniken.

Bestrahlungstechnik	PTV
ohne Bewegungskorrektur	$GTV_{0,9}$
	$GTV_{5=Ref.}$
unterbrochene Bestrahlung (<i>Gating</i>)	$GTV_{4,6}$
Mehrfachbestrahlung (<i>Rescanning</i>)	$GTV_{0,9}$
Bestrahlung mit passiver Energiemodulation	$GTV_{0,9}$
bewegungskompensierte Bestrahlung (<i>Tracking</i>)	$GTV_{5=Ref.}$

Die Optimierung der Bestrahlungspläne für Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation (siehe Abschnitt 1.1.3) erfolgte auch in TRiP. Da passive Energiemodulation nur innerhalb der Simulationen verwendet wird, wurde die Bestrahlungsgeometrie über eine proximale Vergrößerung des PTVs und nicht über eine Erweiterung um Modulatoren, Kompensatoren und Aperturen realisiert. Ausgangspunkt war der $GTV_{0,9}$ -Bestrahlungsplan, für den Apertur, distale Kante und Modulation bestimmt wurden. Innerhalb der Apertur wurden dem PTV gemäß distaler Kante und Modulation proximal Isoenergieschichten und Rasterpunkte hin-

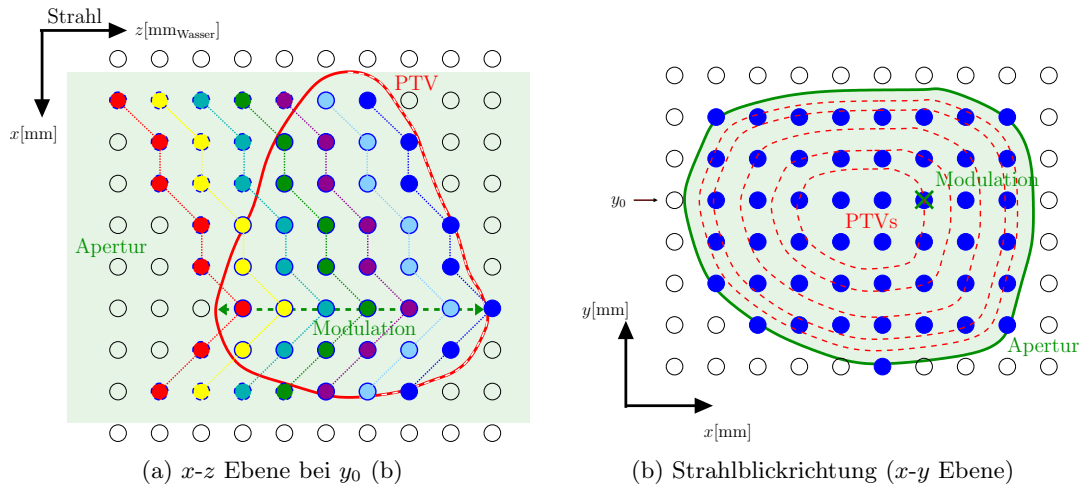


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung der in TRiP verwendeten Feldgeometrie bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation. Innerhalb der Apertur (hellgrün) wird von allen Rasterpositionen des zugrundeliegenden $GTV_{0,9}$ -Bestrahlungsplans (durchgezogene Kreise) in Strahlblickrichtung (b) die mit dem maximalen Hub zwischen distaler (rot/weiß gestrichelt) und proximaler Kante des PTV gesucht (Modulation). Ausgehend von der distalen Kante werden an allen Rasterpositionen proximal Isoenergieschichten und Rasterpunkte (blau gestrichelte Kreise) hinzugefügt, bis die Modulation erreicht ist (im Beispiel entspricht sie sieben Isoenergieschichten). Bei passiver Energiemodulation findet keine Intensitätsmodulation statt, innerhalb einer Isoenergieschicht ist die Intensität konstant. Dies wird berücksichtigt, indem die Teilchenbelegung des zugrundeliegenden Raster-Scan-Bestrahlungsplans an der Rasterposition der Modulation (\times in (b)) isoenergieschichtenweise an die restlichen Rasterpositionen übertragen wird (in (a) farblich kodiert), wobei mit dem Verhältnis der Maximaldosen des Tiefendosisprofils gewichtet wird.

zugefügt (siehe Abbildung 4.4). Für alle Schritte wurde auch hier die maximal notwendige Strahlreichweite aus allen 4D-CT-Phasen verwendet.

Da bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation die Intensität pro Isoenergieschicht konstant ist, konnte die Optimierung der Intensitäten nicht durch TRiP-Methoden erfolgen. Referenz für die Neuberechnung der einzelnen Intensitäten war das Tiefendosisprofil des zugrundeliegenden GTV_{0,9}-Bestrahlungsplans an der lateralen Position des maximalen Hubs, der im Bestrahlungsplan für passive Energiemodulation der Modulation entspricht (siehe Abbildung 4.4). An den restlichen lateralen Rasterpositionen wurde von der distalen Kante ausgehend, isoenergieschichtenweise die Referenzintensität des GTV_{0,9}-Bestrahlungsplans gewichtet mit dem Dosisverhältnis in den Bragg-Maxima verwendet. Die Dosisabdeckung an den lateralen Rändern ist über die oben genannte Konturerweiterung des zugrundeliegenden Bestrahlungsplans gewährleistet.

4.1.3 Simulation der Bewegung

Die Simulation der Bewegungsparameter ist auf die Variation von Periode und Anfangsphase eingeschränkt, da die Amplitude der Tumorbewegung durch das 4D-CT gegeben ist. Als Atemsignal wurde eine von Lujan et al. vorgeschlagenen Funktion verwendet, die eine analytische Näherung der kranio-kaudalen Bewegung von Lungentumoren darstellt [Luj99]. Die Funktionsvorschrift und -parameter lauten:

$$x(t) = A_0 - A \left[\cos \left(\Pi \left(\frac{t}{T} - \frac{\varphi}{360} \right) \right) \right]^{2n}$$

wobei T die Periode, φ die Anfangsphase und A die Amplitude der Bewegung sind und $n = 2$ verwendet wurde. Abbildung 4.5 zeigt ein Beispiel der Lujan'schen Funktion. Der flache Verlauf bei $\varphi = 180^\circ$ entspricht dem Ausatemzustand, der im Vergleich zur Einatmung länger andauert, wie auch anhand von Patientendaten gezeigt wurde [Sep02, Luj99]. Je Bestrahlungstechnik und Patient umfassten die Simulationen zwölf Bewegungsparameterkombinationen ($(T = 2, 4, 6 \text{ s}) \times (\varphi = 0, 90, 180, 270^\circ)$). Als Spillsignal wurde die geplante Exzision

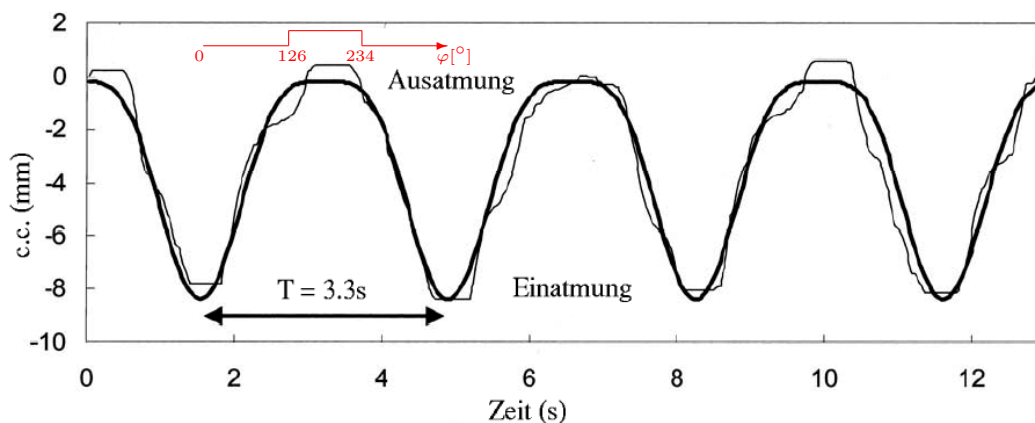


Abbildung 4.5: Lujan'sche Funktion im Vergleich zu fluoroskopisch erfassten Messdaten (dünne Linie). Die analytische Funktion wurde an die Messdaten angepasst ($T = 3.3 \text{ s}$, $n = 2$). Die Verweildauer während der Ausatemphase ist länger als bei Einatmung. Rot eingezeichnet ist das in den Simulationen verwendete Atemfenster bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*). (aus [Sep02]; c.c.=kranio-kaudal)

des HIT-Synchrotrons verwendet (siehe Abschnitt 2.3). Die Aufteilung in Bewegungsphasen erfolgte gemäß der Phase des Atemsignals (siehe Abbildung 2.1).

Die Dosisberechnung unter dem Einfluss von Bewegung fand durch die in 2.3 beschriebenen Methoden statt, mit einigen von der Bestrahlungstechnik abhängigen Details:

Bewegungskompensierte Bestrahlung (*Tracking*)

Pro Patient wurde basierend auf den rigiden Transformationsvorschriften eine Kompensationsvektor-Wertetabelle berechnet. Diese ist unabhängig von Periode und Anfangsphase anwendbar. Für die Korrektur des Vorbestrahlungseinflusses existierte außerdem eine Wertetabelle mit den verursachten Fehldosierungen (siehe Abschnitt 2.2.2). Alle Simulationen fanden unter idealen Bedingungen, das heißt ohne Kompensationsverzögerung statt.

Unterbrochene Bestrahlung (*Gating*)

Als Atemfenster wurde die Zeit zwischen $126^\circ \leq \varphi \leq 234^\circ$ verwendet (30 % des Atemzyklus). In Abbildung 4.5 ist das Atemfenster für die dort gezeigte Periodendauer von $T = 3.3\text{ s}$ rot eingezeichnet.

Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*)

Es wurde angenommen, dass *Rescanning* einer mehrfachen Bestrahlung mit unterschiedlicher Anfangsphase φ entspricht. Pro Patient erfolgten bei $T = 4\text{ s}$ Simulationen unter Variation der Anzahl ($1 \leq N_R \leq 50$) an Mehrfachbestrahlungen. Um die Anfangsphasen variieren zu können, wurde eine Bibliothek der Dosisverteilungen bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur ($\text{ITV}=\text{GTV}_{0,9}$) mit $T = 4\text{ s}$ und $0 \leq \varphi < 360^\circ$ in Abständen von 10° berechnet. Zur Simulation der Mehrfachbestrahlung wurden N_R Dosisverteilungen mit zufällig gewählter Anfangsphase addiert (ähnliches Vorgehen auch bei [Web05]). Die Gesamtdosis wird gemäß der Anzahl N_R an Wiederholungen berechnet und normiert.

Bestrahlung mit passiver Energiemodulation

Da bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation alle Voxel des Tumors zeitgleich bestrahlt werden und die Bestrahlungsdauer ein Vielfaches der Atemperiode beträgt, erfolgte keine Unterscheidung in Bewegungsparameter. Die Dosisverteilung berechnet sich aus der normierten Summe der Bestrahlungsplanapplikation in jede der N_{CT} 4D-CT-Phasen. Die Summation wird nach Transformation der Einzeldosen im Referenzsystem vorgenommen.

4.2 Ergebnisse

Der Schwerpunkt der Auswertung liegt beim Vergleich der unterschiedlichen Techniken, die zur Eliminierung beziehungsweise Reduktion des Bewegungseinflusses simuliert wurden. Die Vielzahl an simulierten Dosisverteilungen wurde in charakteristische Parameter zusammengefasst, die teilweise nur im Anhang dargestellt werden. Es folgen zwei Abschnitte, in denen zunächst der Vergleich zwischen den Techniken erfolgt. Die Besonderheiten der einzelnen Techniken werden im Anschluss vorgestellt.

4.2.1 Vergleich der Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses

Dosisverteilungen

Obwohl Dosisverteilungen immer nur ausschnittsweise dargestellt werden können und deshalb der Schwerpunkt des Vergleichs im nächsten Abschnitt wie üblich durch Dosis-Volumen-

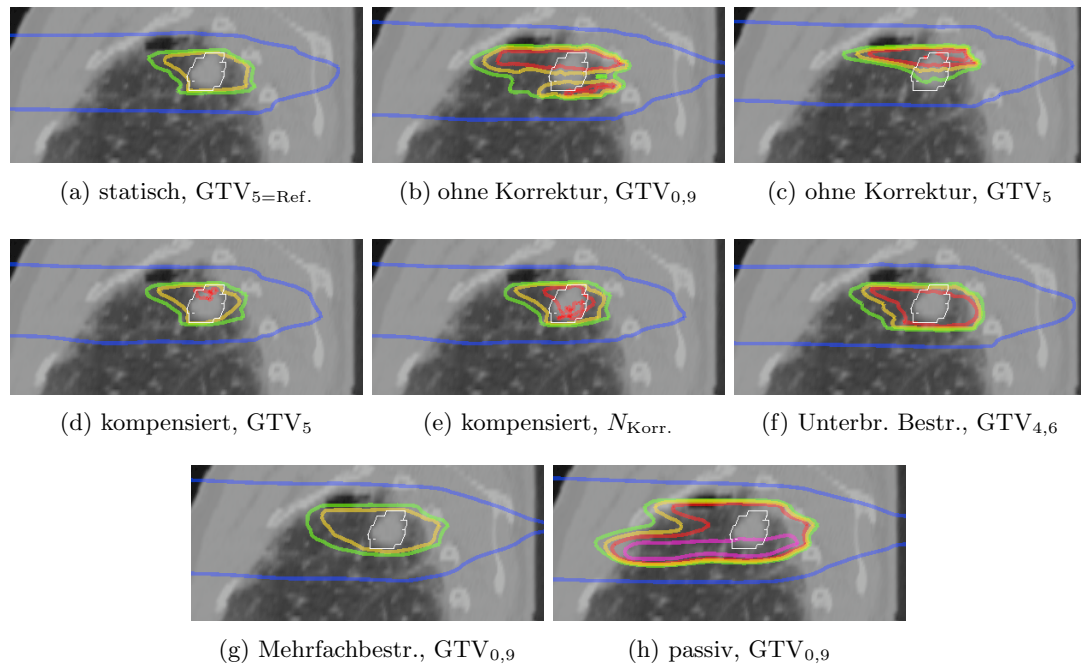


Abbildung 4.6: Gezeigt ist für Patient_D eine sagittale Schicht durch die 4D-CT-Referenzphase, die das GTV₅ (in weiß) etwa mittig schneidet. Farblich überlagert sind Isodosen bei 10 % (blau), 90 % (grün), 95 % (gelb), 100 % (rot) und 110 % (violett) der Solldosis. Alle Dosisverteilungen sind bei einer Periode $T = 4$ s und einer Anfangsphase $\varphi = 90^\circ$ simuliert. ($N_{\text{Korr.}}$ =mit Vorbestrahlungskorrektur)

Histogramme vorgenommen wird, können anhand der räumlichen Verteilung der Isodosen einige Merkmale sehr gut aufgezeigt werden.

Exemplarisch sind in Abbildung 4.6 Isodosen von Patient_D gezeigt, die unter anderem die Vergrößerung des PTV in Abhängigkeit der verschiedenen Bestrahlungstechniken zeigen. Bei den auf GTV₅ geplanten Bestrahlungen unter Bewegungskompensation (Abbildungen 4.6 d,e) verläuft die kaudale Grenze (in den Bildern unten) des Zielvolumens in etwa parallel mit der 95 % Isodose. Bereits bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*, Abbildung 4.6 f), die auf GTV_{4,6} geplant werden muss, um den restbewegten Tumor innerhalb des Bestrahlungsfensters immer zu treffen, ist die 95 % Isodose durch den Einatemvorgang leicht kaudal verschoben. Bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur (Abbildungen 4.6 b,c), Mehrfachbestrahlung (Abbildung 4.6 g) und passiver Energiemodulation (Abbildung 4.6 h) ist dieser Effekt verstärkt, da alle zehn Bewegungszustände des GTV im PTV berücksichtigt werden müssen.

Wieder in Bezug auf Abbildung 4.6 findet eine zum statischen Fall (a) vergleichbare Abdeckung des GTV bei bewegungskompensierter (d,e), unterbrochener (f) und mehrfacher (g) Bestrahlung statt. Bewegungskompensation ist nur unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur (e) zufriedenstellend. Die Vorbestrahlungskorrektur kann Unterdosierungen verhindern, indem die Intensität vor Bestrahlung des Rasterpunktes erhöht wird. Überdosierungen können reduziert, aber nicht verhindert werden.

Bei allen Techniken außer Bewegungskompensation kommt es zu erhöhter Dosisdeposition distal des GTV, da das PTV mehrere Bewegungszustände beinhaltet. Verursacht ist dies durch den deutlichen Dichteunterschied von Tumor- und Lungengewebe. Bei der Bestrahlungsplanung wird immer die maximale Strahlreichweite verwendet, das heißt es wird unter anderem davon ausgegangen, dass der Tumor sich immer in allen Bewegungsphasen

befindet. Demnach ist die Strahlreichweite zu groß, wenn Volumenabschnitte zu einem Zeitpunkt bestrahlt werden, in dem sich der Tumor in einem anderem Bewegungszustand befindet. Der Effekt ist in diesem Fall bei Bestrahlung ohne Kompensation (Abbildungen 4.6 b,c) und bei passiver Energiemodulation (h) zu erkennen. Der Vergleich zwischen den beiden Bestrahlungen ohne Korrektur (GTV_5 vs. $GTV_{0,9}$) zeigt den Einfluss sehr deutlich, da der GTV_5 -Bestrahlungsplan keine anderen Bewegungszustände bestrahlt und bei mehr kaudalen Bewegungszuständen (Einatmung, in den Bildern unten) demnach auch keine distale Dosisüberhöhung stattfinden kann.

Das größte bestrahlte Volumen weist die Bestrahlung mit passiver Energiemodulation (Abbildung 4.6 h) auf, da die proximale Kante nicht geformt werden kann und das $GTV_{0,9}$ als PTV verwendet werden muss. Die Dosisbelegung des PTV ist zwar sicher gewährleistet, allerdings kommt es aufgrund des extremen Dichteunterschieds zwischen Lungen- und Tumorgewebe zu verstärkter Dosisbelegung im Eintrittskanal.

Dosis-Volumen-Histogramme

Dosisverteilungen können in gewissem Sinn auf Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) reduziert werden, mit dem Vorteil, dass eine Aussage über das gesamte Volumen getroffen werden kann, jedoch dem gravierenden Nachteil, dass jegliche räumliche Information verloren geht. Die DVHs der in Abbildung 4.6 gezeigten Dosisverteilungen sind in Abbildung 4.7 gezeigt und bestätigen den Eindruck der Isodosenverteilungen.

Bezüglich der Dosisabdeckung des GTV (Abbildung 4.7 a) erreichen alle Verfahren eine der statischen Referenzbestrahlung äquivalente Dosisbelegung. Allerdings treten bei Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation und bei bewegungskompensierten Bestrahlungen deutliche Überdosierungen auf. Da die Dosis der ipsilateralen⁴ Lunge nur für passive Energiemodulation und mehrfache Bestrahlung Unterschiede aufzeigt (Abbildung 4.7 b), kommt der GTV-Abdeckung die größere Bedeutung zu. Trotzdem wurde bei allen Simulationen auch die Lungendosis als Vergleichsgröße für gesundes Gewebe ausgewertet. Prinzipiell muss auch die

⁴ipsilateral: auf der gleichen Seite [Red02]

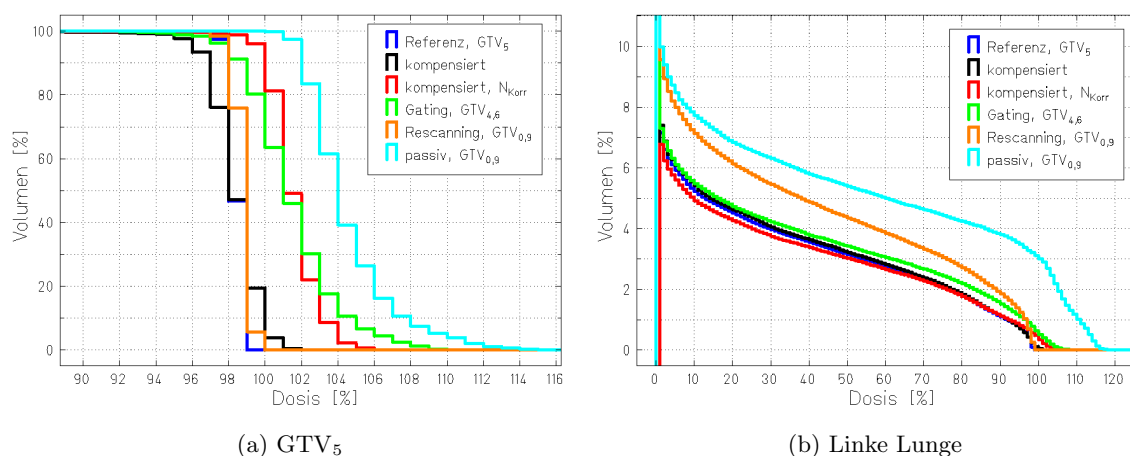


Abbildung 4.7: Dosis-Volumen-Histogramme des in Abbildung 4.6 gezeigten Datensatzes (Patient_D), für alle Korrekturtechniken. (a) Die Abdeckung des GTV_5 ; (b) DVHs der in die linke Lunge deponierten Dosis. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Tabelle 4.3: Details der DVH Auswertung für alle Patienten und alle Techniken. Angegeben sind jeweils Minimum (Min), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA) und Maximum (Max) des abgedeckten Volumens bei 95 % Dosis unter Berücksichtigung von zwölf Bewegungsparameterkombinationen beziehungsweise zehn Wiederholungen bei Mehrfachbestrahlung. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Daten	Min	MW	SA	Max	Min	MW	SA	Max	Min	MW	SA	Max
	komp., N_{Korr} [%]				Gating [%]				kompensiert [%]			
Pat. A	94.1	97.0	1.3	98.9	94.6	97.0	1.7	99.4	80.8	89.0	4.5	95.0
Pat. B	96.4	97.3	0.3	97.6	98.7	98.9	0.1	99.0	87.0	92.0	1.9	94.3
Pat. C	81.5	86.7	3.0	93.1	69.9	77.0	7.6	88.5	67.4	75.5	5.7	87.1
Pat. D	99.3	99.7	0.2	99.8	93.4	97.3	2.6	99.1	86.5	95.7	3.2	97.8
Pat. E	96.6	97.8	0.7	99.2	99.2	99.7	0.2	99.9	77.0	88.4	4.8	96.5
	mehrfach (30×) [%]				ohne Korr., GTV _{0,9} [%]				ohne Korr., GTV ₅ [%]			
Pat. A	99.9	100.0	0.0	100.0	51.0	78.6	18.0	97.9	43.4	73.6	17.8	96.4
Pat. B	93.8	98.8	1.8	99.9	60.2	67.0	6.3	83.9	48.9	66.9	9.1	80.2
Pat. C	95.7	98.4	1.6	99.5	58.7	70.4	7.5	85.5	24.6	44.8	13.0	68.4
Pat. D	100.0	100.0	0.0	100.0	46.9	72.0	15.4	94.5	28.7	53.3	17.3	80.0
Pat. E	100.0	100.0	0.0	100.0	31.6	67.1	16.5	99.5	36.7	71.3	20.1	96.0

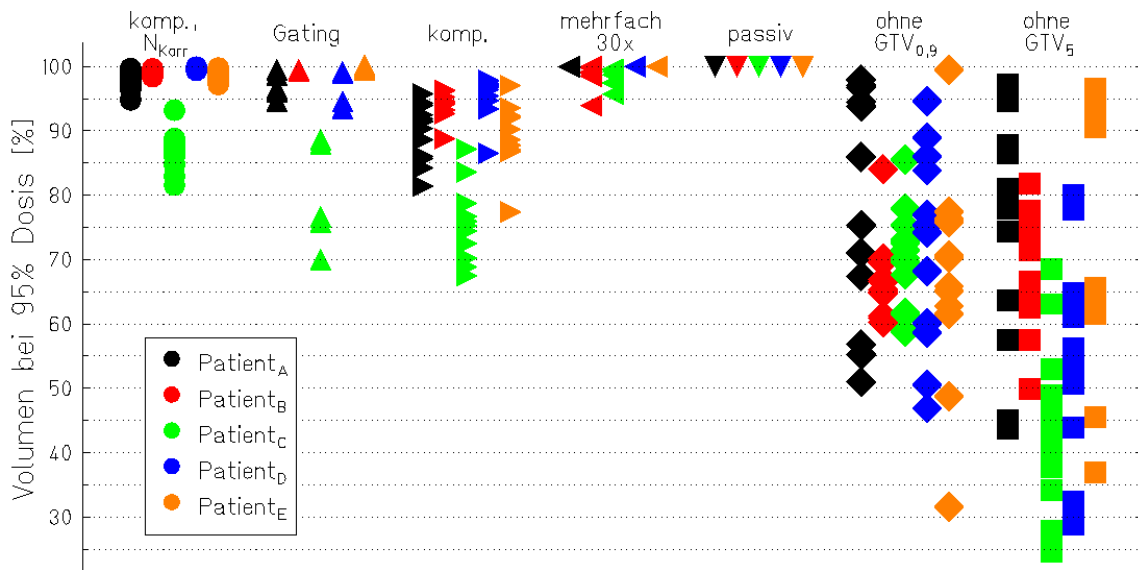


Abbildung 4.8: Beurteilung der Dosisabdeckung im GTV durch DVHs. Aufgetragen ist das relative Volumen bei 95 % der Dosis. Pro Technik und Patient wurden zwölf Bewegungskombinationen simuliert mit Ausnahme von Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation und Mehrfachbestrahlung. Für letztere sind die Datenpunkte von zehn unabhängigen 30-fachen Bestrahlungen gezeigt. Bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation wird die Dosisabdeckung aller Bewegungsphasen durch die Bestrahlungsplanung sichergestellt. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

im Mediastinum (mit dem Risikoorgan Herz) deponierte Dosis beachtet werden. Da jedoch in dorso-ventraler Richtung eingestrahlt wurde, wird bei vielen Patienten keinerlei Dosis in das Mediastinum deponiert, so dass sich die im Mediastinum befindlichen Risikoorgane nicht zum patientenübergreifenden Vergleich eignen.

Dosis-Volumen-Histogramme wurden auch zur weiteren Beurteilung eingesetzt. Betrachtet wurde zunächst welcher Volumenanteil des GTV im Referenzsystem 95 % der Dosis erhält. Das Ergebnis ist für alle Patienten und Bewegungsparameterkombinationen in Abbildung 4.8 gezeigt und in Tabelle 4.3 quantifiziert.

Zunächst zur Breite der Verteilungen für eine Technik und einen Patient (Spalten in Abbildung 4.8). Bei Bestrahlung ohne Korrektur ist der Erfolg nicht planbar. Zwar führt die Bestrahlung in manchen Fällen zu optimalen Ergebnissen, die Veränderung des Atemmusters kann jedoch zu einer intolerabel niedrigen Abdeckung des GTV führen. Wird als PTV das GTV_5 verwendet ist der Effekt verstärkt (Minima von 31–60 % bei $GTV_{0,9}$ -Bestrahlungsplan und 24–49 % bei GTV_5).

Wesentlich geringere Bandbreite bei erhöhten Volumenleveln kann bei Verwendung der anderen Techniken erwartet werden. Nahezu ideale Abdeckung wird durch passive Energiemodulation oder 30-fache Mehrfachbestrahlung (im Mittel > 98 %) hervorgerufen, wenn die Belastung des gesunden Gewebes zunächst vernachlässigt wird. Bei Mehrfachbestrahlungen können ungünstige Überlagerungen, wie sie beispielsweise bei einer festen Phasenbeziehung von Atem- und Raster-scannerbewegung verursacht werden können, wesentlich niedrigere Werte verursachen (siehe Abschnitt 4.2.2). Ähnlich hohe Werte sind durch bewegungs- und vorbe-strahlungskompensierte Bestrahlungen (> 97 %) oder unterbrochene Bestrahlungen (*Gating*, > 97 %) möglich. Ausnahme ist jeweils Patient_C, bei dem die Abdeckung unter allen Techniken schlechter ist. Verursacht ist dies womöglich auf die extreme Tumortrajektorie (dominante Richtung links-rechts und große Rotationsanteile, siehe Tabellen 4.1 und C.1).

Um möglichst viel Dosis in das PTV deponieren zu können, ist es wichtig, dass umliegendes Gewebe und insbesondere Risikoorgane bestmöglich verschont bleiben. Wird deren Toleranzdosis erreicht, kann die Vermeidung von Nebenwirkungen Vorrang gegenüber der

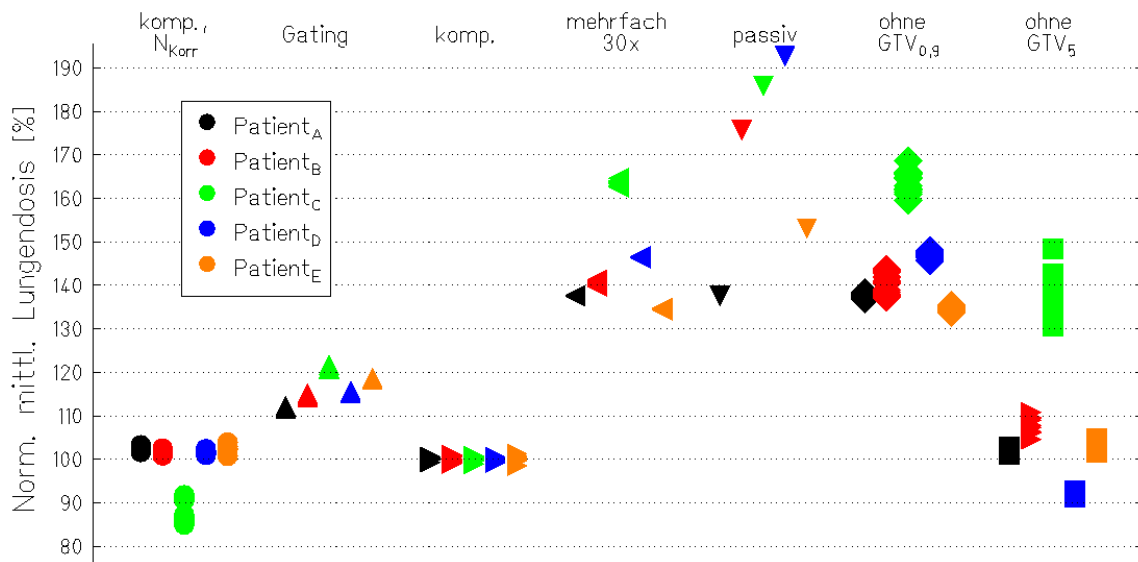


Abbildung 4.9: Beurteilung der ipsilateralen Lungendosis. Aufgetragen ist die mittlere Dosis normiert auf das Level unter bewegungskompensierter Bestrahlung. Pro Patient und Technik (außer bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation und mehrfacher Bestrahlung) ist das Ergebnis von 12 Bewegungsparameterkombinationen gezeigt. Bei Mehrfachbestrahlung das Ergebnis von zehn unabhängigen Simulationen. (N_{Korr} = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Tumorsterilisation erhalten. In Abbildung 4.9 ist die mittlere Dosis der ipsilateralen Lunge gezeigt. Normiert ist auf das Level einer bewegungskompensierten Bestrahlung.

Durch Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur wird trotz einer Erhöhung der GTV-Dosis (siehe Abbildung 4.8) die mittlere Lungendosis nur unwesentlich erhöht, bei Patient_C sogar deutlich verringert. Mäßig erhöht (um 10-20 %) ist das Dosislevel bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*, Verwendung des GTV_{4,6}). Eine deutliche Überhöhung tritt auf, wenn die Bestrahlungstechnik als ITV das GTV_{0,9} verlangt, da dann eingeplant wird, dass gesundes Gewebe therapeutische Dosis erhält. Dies ist bei Bestrahlung ohne Korrektur, bei Mehrfachbestrahlung und bei Bestrahlung mit passiver Energiemodulation der Fall. Bei letzterer Methode ist die Dosis durch die fehlende Anpassung an die proximale Kante des PTV zusätzlich erhöht und beträgt bis zu 190 % der Dosis bei Bewegungskompensation. Analog zur Situation bei Patient_D in Abbildung 4.7 ist auch bei den restlichen Patienten die Dosisbelegung des GTV für die statische Referenzbestrahlung mit passiver Energiemodulation in Teilen des Volumens bereits erhöht.

Um den gesamten DVH-Verlauf beurteilen zu können und gleichzeitig die Bandbreite innerhalb der einzelnen Techniken zu verdeutlichen, wurde pro Technik das einhüllende DVH aller simulierten Bewegungsparameterkombinationen konstruiert. Für Patient_E ist das Ergebnis für die bewegungskompensierten Techniken und unterbrochene Bestrahlung in Abbildung 4.10 gezeigt; die entsprechenden Diagramme für alle fünf Patienten sind im Anhang in Abbildung C.1 gezeigt, Abbildung C.2 beinhaltet die DVHs für die Bestrahlungen ohne Korrektur.

Die Abdeckung des GTVs (Abbildung 4.10 a) erfolgt bei Patient_E für alle simulierten Bewegungsparameterkombinationen am besten durch unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung mit Vorbestrahlungskorrektur. Bei beiden Techniken kommt es innerhalb des GTV zu Überdosierungen (bis 103 % bei unterbrochener Bestrahlung, bis 108 % unter Bewegungskompensation). Weniger geeignet ist Bewegungskompensation ohne Berücksichtigung der veränderten Vorbestrahlung, da die minimale Grenze des einhüllenden DVHs gegenüber der statischen Referenzbestrahlung deutlich aufgeweitet ist.

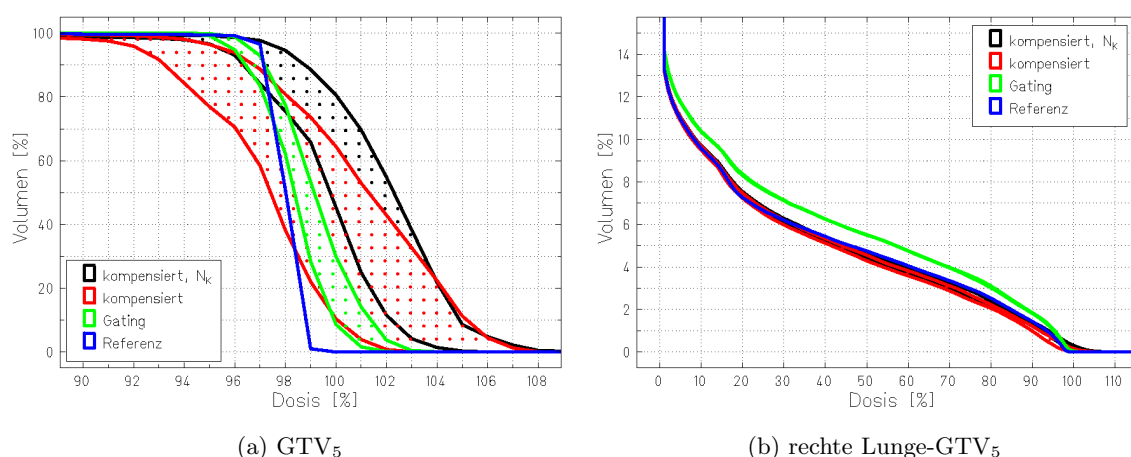


Abbildung 4.10: Gezeigt sind die Einhüllenden aller zwölf Einzel-DVHs am Beispiel von Patient_E. Unterschieden wird nach verwendeter Technik zur Minimierung des Bewegungseinflusses. (a) Enthält die DVHs des GTV_{Ref.=5}, (b) quantifiziert die Dosisbelastung der rechten, ipsilateralen Lunge. In Anhang C.1 sind die Ergebnisse für alle fünf Patienten gezeigt. (N_K = mit Vorbestrahlungskorrektur)

Wie in Abbildung 4.10 b gezeigt, ist die Belastung der betroffenen rechten Lunge nahezu unabhängig von der simulierten Bewegungsparameterkombination. Unter Bewegungskompensation entspricht sie weitgehend der statischen Referenzbestrahlung. Für unterbrochene Bestrahlung ist die Lungendosis minimal erhöht. Begründet ist dies durch das vergrößerte ITV (GTV_{4,6} im Vergleich zu GTV₅ bei Bewegungskompensation).

4.2.2 Besonderheiten der einzelnen Bestrahlungstechniken

Jede der verwendeten Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses weist Besonderheiten auf, die in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

Bestrahlung mit Bewegungskompensation

Bei Bestrahlungen unter Bewegungskompensation ist es Teil der Bestrahlungsplanung eine Wertetabelle der Kompensationsvektoren zu berechnen. Auf diese wird zum Zeitpunkt der Bestrahlung vom Kontrollsystem zugegriffen, um in Abhängigkeit vom derzeit bestrahlten Rasterpunkt und der aktuellen Bewegungsphase den gültigen Kompensationsvektor an das System zur Korrektur der Strahl Lage zu geben (3D-OMC [Grö04]).

In Abbildung 4.11 ist die Wertetabelle der Kompensationsvektoren von Patient_D gezeigt und in Abbildung 4.12 schematisch erklärt. Die Vektoren sind in Strahlrichtung angegeben (x horizontal, y vertikal, z parallel zum Strahl). Die gezeigten $\approx 3 \cdot 10^4$ Vektorkomponenten sollen nur qualitativ betrachtet werden.

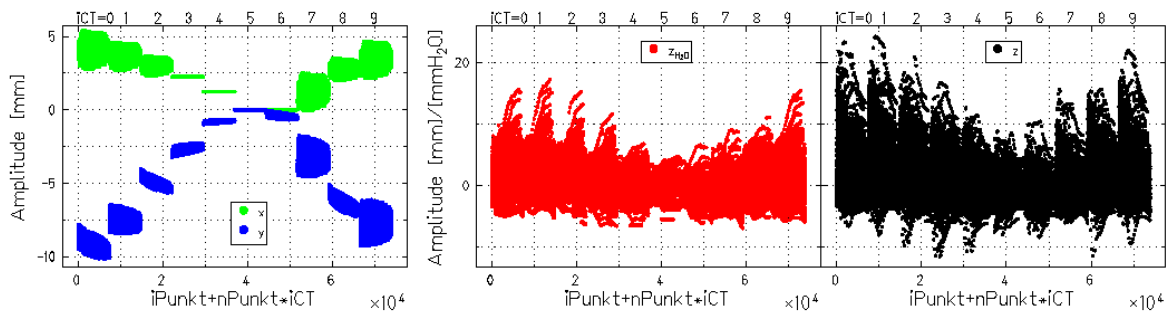


Abbildung 4.11: Kompensationsvektor-Wertetabelle für Patient_D. Für jede der zehn Bewegungsphasen ($0 \leq iCT \leq 9$) ist für jeden der 7389 Rasterpunkte des Bestrahlungsplans ein Kompensationsvektor parametrisiert. Durch die beabsichtigte Überlagerung der Rasterpunkte sind diese nur noch vereinzelt als solche zu erkennen. x (grün), y (blau) und z_{H_2O} (rot) werden für die Kompensation verwendet, z (schwarz) ist dargestellt, um einen Vergleich zwischen der geometrischen Korrektur und der notwendigen Veränderung der Strahlreichweite zu ermöglichen.

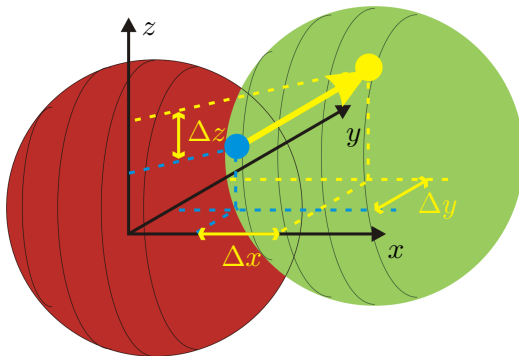


Abbildung 4.12: Schematisch gezeigt ist die Transformation eines Rasterpunktes (blau) aus der Referenzphase (rote Kugel) in eine Bewegungsphase \mathcal{CT}_i (grüne Kugel). Um die Bewegung zu kompensieren ist ein dreidimensionaler Transformationsvektor notwendig (gelb), dessen Komponenten ($\Delta x, \Delta y, \Delta z$) denen in Abbildung 4.11 gezeigten Komponenten (x, y, z) entsprechen. Bei Bestrahlung interessiert die waseräquivalente Länge von z .

Laut Tabelle 4.1 bewegt sich der Schwerpunkt des GTV von Patient_D um maximal (3.7, 5.0, 9.6) mm, wobei y und z ausgetauscht werden müssen, da sich das Raster- vom CT-Koordinatensystem unterscheidet [Krä00c]. Die Schwerpunktstrajektorie ist in Abbildung 4.1 d gezeigt. Die für die bewegungskompensierte Bestrahlung notwendigen Kompensationsvektoren geben diesen Verlauf wieder: Für eine Transformation aus der Referenzbewegungsphase ($iCT = 5$) während der Ausatmung in die Bewegungsphasen während der Einatmung ($iCT = 0, 9$) sind horizontal bis zu $x \approx 4$ mm Bewegungskompensation notwendig; vertikal bis zu $y_{\text{Rst.}} = z_{\text{CT}} \approx 10$ mm. Bei einer rein translatorischen Kompensation werden pro Bewegungsphase alle Rasterpunkte gleich verschoben, die Wertetabelle entspricht demnach pro Bewegungsphase einem horizontalen Verlauf (siehe auch das Simulationsbeispiel in Abbildung 2.8). Dies ist bei den Patientendaten nicht der Fall. Aufgrund der Rotationsanteile innerhalb der Transformation in eine Bewegungsphase entstehen Kompensationsunterschiede von ± 3 mm (siehe Abbildung 4.11, $iCT = 7, 9$ für x). Die Details der verwendeten rigiden Transformationen sind in Anhang C.1 für alle Patienten gegeben, die Wertetabellen aller Patienten in Anhang C.3.

Eine Einstufung der notwendigen longitudinalen Kompensation ist bei Betrachtung der Referenzbewegungsphase ($iCT = 5$) möglich, die prinzipiell keine Korrektur benötigt. Aufgrund der Berechnung der longitudinalen Korrektur (siehe Abschnitt 2.2.1), bei der die mittlere Strahlreichweite innerhalb des Strahldurchmessers verwendet wird, kommt jedoch eine Korrektur zustande, die demnach ausschließlich auf die Reichweitenunterschiede innerhalb des Strahls zurückzuführen ist. Diese betragen bei Patient_D bis zu $5 \text{ mm}_{\text{Wasser}}$.

Der Vergleich zwischen geometrischer Transformation in z , die der notwendigen Bewegung innerhalb des CTs entspricht, und der Veränderung der Strahlreichweite $z_{\text{H}_2\text{O}}$ ergibt, dass ein Großteil der Kompensation in Gewebe dichter als Wasser stattfindet, da die geometrische Veränderung größer ist als die notwendige wasseräquivalente Korrektur. Für wenige Rasterpunkte ist das Verhältnis umgekehrt; vorkommen kann dies beispielsweise in der lateralen Konturerweiterung, die potentiell Lungengewebe mit weitaus niedrigerer Dichte als Wasser beinhaltet.

Unterbrochene Bestrahlung (*Gating*)

Bei der unterbrochenen Bestrahlung ist die Verlängerung der Bestrahlungsdauer von großer Bedeutung. Tabelle 4.4 quantifiziert die Bestrahlungsdauer bei unterbrochener Bestrahlung im Vergleich zur statischen und bewegungskorrigierten Bestrahlung, die — bei Verwendung des gleichen Bestrahlungsplans, was bei Patient_C aus technischen Gründen nicht möglich war⁵ — gleich lange dauern. Die Verlängerung der Bestrahlungsdauer beim Übergang zum statischen Bestrahlungsplan für unterbrochene Bestrahlungen ist auf das vergrößerte PTV zurückzuführen (GTV_{4,6} im Vergleich zu GTV₅). Der massive Anstieg bei Patient_B (58.8 vs. 386.9 s) ist durch die Berechnung der Einhüllenden von GTV_{4,6} begründet, bei der sehr viele Isoenergieschichten mit vereinzelt Rasterpunkten berechnet wurden, deren Wechsel jeweils 1.5 s benötigt.

Bei unterbrochener Bestrahlung (*Gating*) verlängert sich die mittlere Bestrahlungsdauer in Abhängigkeit von der Atemperiode bis zu 2.8-fach. Der Einfluss der Anfangsphase ist sehr gering. Aufgrund des gewählten Atemfensters von 30 % der Atemperiode ist bei konstanter Bestrahlung eine Verlängerung auf das 3.3-fache zu erwarten. Dass dies nicht der Fall ist, liegt

⁵Die Berechnung der Wertetabelle inklusive der Vorbestrahlungskorrektur benötigt in der derzeitigen Implementation mehrere hundert MB Arbeitsspeicher, die für den ursprünglichen statischen Bestrahlungsplan nicht verfügbar waren, so dass die Schrittweite des Rasters vergrößert wurde.

Tabelle 4.4: Dauer der unterbrochenen Bestrahlung (*Gating*) bei verschiedenen Atemperioden im Vergleich zur statischen Bestrahlungsdauer. Pro Atemperiode ist Mittelwert und Standardabweichung sowie der Faktor im Vergleich zum statischen Fall angegeben. (BK=bewegungskompensierte Bestrahlung, UB=unterbrochene Bestrahlung)

Datensatz	statisch [s]		unter Bewegung ($\varphi = 0, 90, 180, 270^\circ$) [s]		
	BK	UB	$T = 2\text{ s}$	$T = 4\text{ s}$	$T = 6\text{ s}$
Patient A	40.5	49.2	$84.6 \pm 0.6 (1.7\times)$	$109.0 \pm 1.1 (2.2\times)$	$123.0 \pm 1.7 (2.5\times)$
Patient B	58.8	386.9	$960.0 \pm 8.1 (2.5\times)$	$1214.9 \pm 2.7 (3.1\times)$	$1330.4 \pm 4.0 (3.4\times)$
Patient C	103.6	137.9	$299.1 \pm 0.6 (2.2\times)$	$349.1 \pm 1.1 (2.5\times)$	$444.1 \pm 6.6 (3.2\times)$
Patient D	100.3	132.6	$223.3 \pm 0.6 (1.7\times)$	$289.2 \pm 1.1 (2.2\times)$	$327.2 \pm 1.7 (2.5\times)$
Patient E	61.5	75.1	$145.1 \pm 0.6 (1.9\times)$	$178.1 \pm 1.1 (2.4\times)$	$195.0 \pm 1.7 (2.6\times)$
Mittelwert			$2\times$	$2.5\times$	$2.8\times$

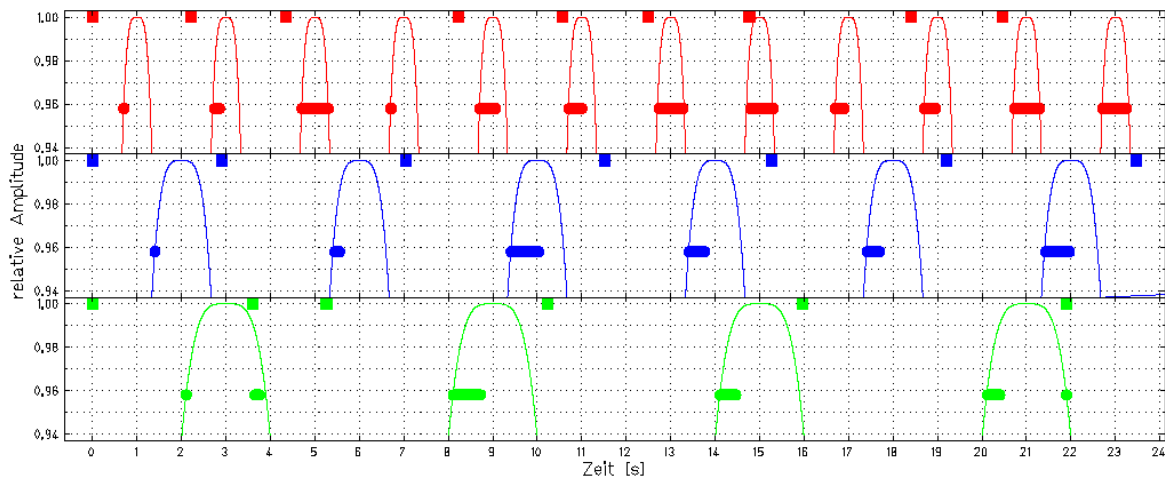


Abbildung 4.13: Patient A: Vergleich der Teilchenextraktion für unterbrochene Bestrahlung bei Perioden von $T = 2\text{ s}$ (rot), $T = 4\text{ s}$ (blau) und $T = 6\text{ s}$ (grün). Gezeigt sind Ausschnitte der normierten Bewegungstrajektorien (dünne Linie), die Phasen der Bestrahlung (Kreise) und der Beginn der Extraktion (Quadrate), auf den bei Energiewechsel 1.5 s Pause folgen. Eine Teilchenladung kann bis zu 10 s gehalten und in mehreren Abschnitten extrahiert werden.

an den notwendigen Pausen zwischen der Bestrahlung von Isoenergieschichten. Gegenüber einer Dauerextraktion verlängern diese Pausen bereits die statische Bestrahlungsdauer. Da eine Teilchenladung jedoch bis zu 10 s im Synchrotron zirkuliert und in mehreren Abschnitten extrahiert werden kann, kann das nächste Atemfenster abgewartet werden, was bei kürzeren Atemperioden entsprechend häufiger funktioniert (siehe auch Abbildung 4.13).

Mehrfachbestrahlung (*Rescanning*)

Die Dosisbelegung des GTV ist bei Mehrfachbestrahlungen ein statistischer Prozess, der auf der zufälligen Veränderung der Anfangsphase der Atmung basiert. Falls es zu andauernden Regelmäßigkeiten kommt, weil beispielsweise Atem- und Scannerperiode gleichmäßig sind, kann es zu positiven und negativen Extrema kommen (siehe Abbildung 3.6 oder die Bandbreite bei der Bestrahlung ohne Korrektur in Abbildung 4.8).

Abbildung 4.14 zeigt für alle Patienten die Abhängigkeit der mittleren und minimalen Dosis innerhalb des GTV von der Anfangsphase. Für manche Patienten kommt es aufgrund der Veränderung der Wechselwirkung mit der Scanbewegung zu Schwankungen der mittleren Dosis zwischen 94 und 102%. Verläuft eine Behandlung entsprechend ungünstig, kann es demnach trotz Mehrfachbestrahlung zu Unterdosierungen kommen.

Mit zunehmender Anzahl N_R an Mehrfachbestrahlungen wird dies unwahrscheinlicher. Bortfeld et al. haben die Dosis-Zunahme in Abhängigkeit von der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen mit $\propto 1/\sqrt{N_R}$ angegeben [Bor02]. Abbildung 4.15 zeigt das Ergebnis von je

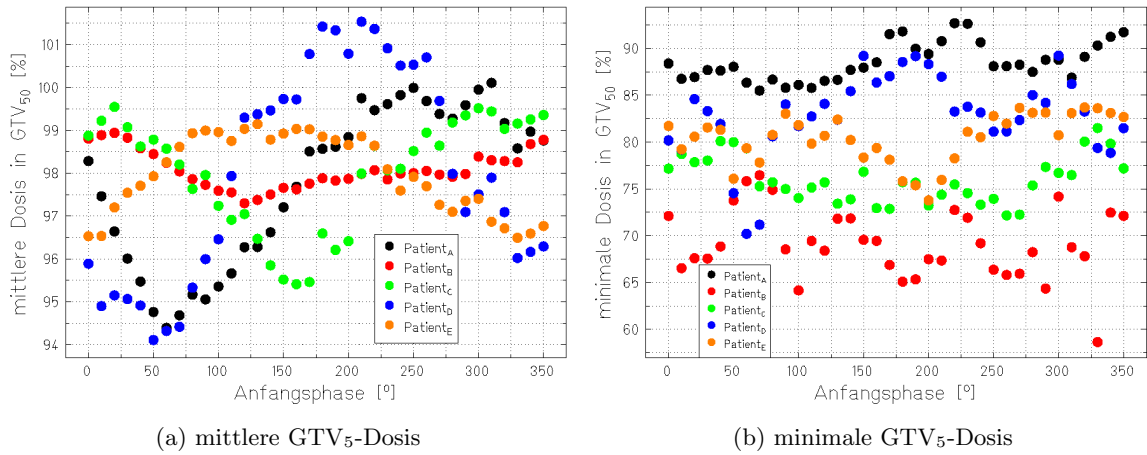


Abbildung 4.14: Für Mehrfachbestrahlung wurden Simulationen bei Bestrahlung ohne Korrektur auf das GTV_{0,9} mit variierender Anfangsphase zugrundegelegt. Gezeigt sind in (a) die mittlere Dosis und in (b) die minimale Dosis jeweils innerhalb des GTV und in Abhängigkeit von Anfangsphase und Patient. Aufgrund der veränderten Wechselwirkungen mit der Strahlbewegung treten deutliche Variationen auf.

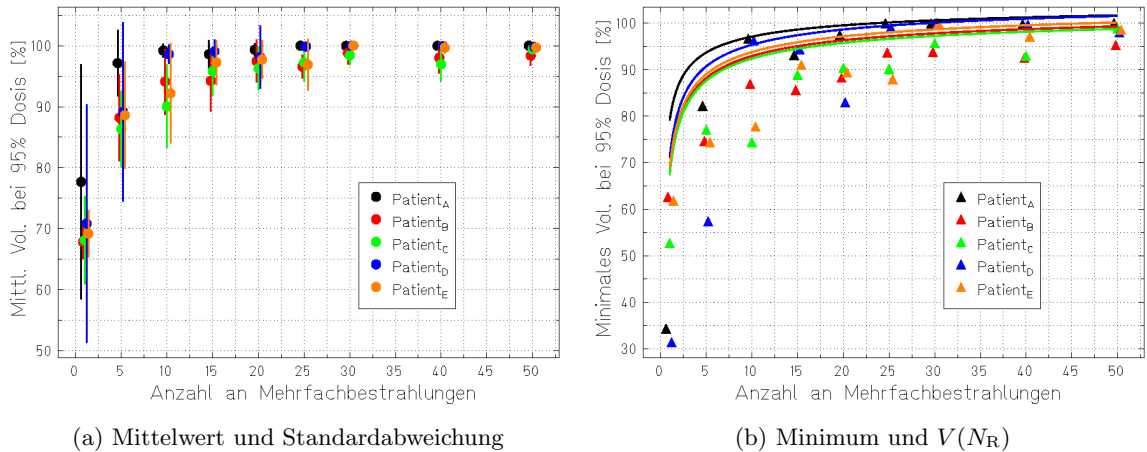


Abbildung 4.15: Der Einfluss der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen auf das mit 95 % Dosis abgedeckte Volumen. Gezeigt sind (a) Mittelwert und Standardabweichung von je zehn unabhängigen Simulationen pro Anzahl an Mehrfachbestrahlungen und (b) das minimale Ergebnis mit dem angepassten Verlauf des mittleren Volumens an $V(N_R)$. Um die Daten der einzelnen Patienten unterscheidbar zu machen, wurden in den Darstellungen minimale horizontale Verschiebungen vorgenommen.

zehn unabhängigen Simulationen pro Mehrfachbestrahlungsanzahl. Es wird deutlich, dass die mittlere Abdeckung mit zunehmender Anzahl an Mehrfachbestrahlungen sättigt (Abbildung 4.15 a). Allerdings wird auch deutlich, dass es vereinzelt zu wesentlich geringeren Abdeckungen kommen kann (Abbildung 4.15 b), deren Auftreten nicht vorhersehbar ist, wenn keine spezielle Überwachung der Korrelation zwischen Atemphase und Rasterscannertrajektorie vorgenommen wird. Der Verlauf der Volumensättigung V wurde quantitativ durch Anpassung an $V(N_R) = a/\sqrt{N_R} + b$ bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.15 b gezeigt.

4.3 Diskussion und Zusammenfassung

Vorgestellt wurde eine Studie zur Minimierung des Bewegungseinflusses auf die Bestrahlung mit gescanntem Kohlenstoff-12; als Vergleich wurde auch Bestrahlung mit passiver Energiemodulation simuliert. Basis waren fünf 4D-CT Datensätze von Patienten mit Lungentumoren, inklusive der Tumorkonturen und der Transformationsvorschriften. Anhand der Transformationsvorschriften können alle 4D-CT-Phasen in ein Referenzsystem transformiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass einige Techniken in Frage kommen, um einen bewegten Tumor mit der therapeutischen Dosis zu belegen. Allerdings haben alle Techniken auch deutliche Nachteile, so dass letztendlich eine Abwägung stattfinden muss. Als Referenzdosis wurde die vom Referenzbestrahlungsplan hervorgerufene Dosisverteilung bei statischer Applikation in die 4D-CT-Referenzphase verwendet.

Von den betrachteten Techniken scheidet zum Einen die einfache Verwendung von Sicherheitssäumen unter Beibehaltung der herkömmlichen Bestrahlungstechnik aus (ITV-Konzept). Die Dosisverteilung ist aufgrund der Wechselwirkung zwischen Rasterscanner- und Tumorbewegung auch bei komplexen dreidimensionalen Bestrahlungsgeometrien unkalkulierbar. Dieses Ergebnis ist unabhängig vom verwendeten PTV. Selbst wenn das einhüllende GTV aller Bewegungsphasen ($PTV = GTV_{0,9}$) inklusive Berücksichtigung der Strahlreichweite verwendet wird, ist die Abdeckung des GTV mit therapeutischer Dosis sehr stark von der Bewegungstrajektorie abhängig. Für viele Bewegungsparameterkombinationen kam es in der Simulation zu massiven Unterdosierungen innerhalb des GTV (siehe Abbildung 4.8 und Tabelle 4.3).

Bei mehrfacher Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur (*Rescanning*) ist zu erwarten, dass sich die Dosis mit Anzahl der Bestrahlungswiederholungen der Referenzdosis nähert [Bor02]. Dies wurde in den Simulationen bestätigt. Mehrfache Bestrahlung hat jedoch zwei große Nachteile: Zum Einen muss das PTV alle Bewegungsphasen ($GTV_{0,9}$) des Tumors umschließen, da während der Bestrahlung nicht auf die Bewegung reagiert wird. Dies verursacht im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung etwa 40 % mehr Dosis im gesunden Lungengewebe. Außerdem werden die steilen Dosisgradienten zwischen GTV und gesundem Gewebe aufgeweicht, die mit einem gescannten Teilchenstrahl prinzipiell möglich sind. Zum Anderen wird die gewünschte Dosisverteilung nur im Mittel erreicht. Durch ungünstige Korrelation der Tumor- und Rasterscannerbewegung können trotz mehrfacher Bestrahlung Dosisverteilungen produziert werden, die deutlich unter der geplanten Dosis liegen. In den Simulationen war dies für Patient_B und Patient_C selbst bei 40-facher Bestrahlung der Fall (siehe Abbildung 4.15 b).

Der Vorteil von passiver Energiemodulation ist die gleichzeitige Bestrahlung aller Tumoreale, so dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Strahl und Tumorbewegung kommen kann. Zur Minimierung des Bewegungseinflusses reicht die Verwendung des $GTV_{0,9}$ als PTV unter Berücksichtigung der Strahlreichweite aus, da sich das bewegte GTV somit immer in der Hochdosiszone befindet. Die Hauptnachteile von Bestrahlung mit passiver Energiemodulation sind, wie bei der Mehrfachbestrahlung, die hohe Belastung von gesundem Gewebe mit

bis zu 190 % der Dosis von bewegungskompensierter Bestrahlung und die Aufweichung der steilen Dosisgradienten. Die mittlere Lungendosis ist höher als bei mehrfacher Bestrahlung, da die passive Energiemodulation keine proximale Konformität erlaubt.

Für unterbrochene Bestrahlung (*Gating*) nähert sich das DVH des GTV unter Bewegungseinfluss sehr gut dem statischen Referenzfall. Die Dosis in gesundes Gewebe ist im Vergleich zu Bewegungskompensation um 15–20 % erhöht, da bei 30 % Atemfenster als PTV das GTV_{4,6} verwendet werden muss. Bezüglich Patientenkomfort ist unterbrochene Bestrahlung aufgrund der im Vergleich zu Bewegungskompensation etwa 2.5-fach längeren Bestrahlung nachteilig, zumal der Patient sonst keinerlei Unterschiede feststellen kann. Die Tumortrajektorie muss auch bei dieser Technik durch eine Ersatzgröße (Bauchdeckenmarker oder Ähnliches (siehe Abschnitt 1.2.2) gemessen werden. Unabhängig von ökonomischen Gründen kann dies eine Bestrahlung verhindern, wenn dadurch das Toleranzlevel des Patienten überschritten wird.

Das PTV der bewegungskompensierten Bestrahlung gleicht dem des Referenzbestrahlungsplans (GTV₅). Prinzipiell können daher alle Vorteile der rastergescannten Dosisapplikation von statischen auf bewegte Tumore übertragen werden. Dies betrifft insbesondere die Belastung des umliegenden Gewebes (die mittlere Lungendosis entspricht in etwa dem statischen Referenzfall) und die Abgrenzung zu Risikostrukturen in räumlicher Nähe zum GTV (steiler Dosisgradient). Die Planung und Durchführung von bewegungskompensierter Bestrahlung setzt Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT voraus. Die von E. Rietzel berechneten Transformationsvorschriften zeigen, dass bereits die Momentaufnahme der Tumorbewegung zum Zeitpunkt des 4D-CT komplexer ist als die oft verwendete kranio-kaudale Translation. Für die Beschreibung der Bewegung des Tumolvolumens sind zumindest rigide Transformationen notwendig, die außer Translationen in alle Raumrichtungen auch die drei Rotationsfreiheitsgrade beinhalten. Hinzu kommen Reichweiteunterschiede, die bereits innerhalb des Strahldurchmessers mehrere Millimeter betragen können (Abbildung 4.11).

Die Simulationen unter Bewegungskompensation wurden mit und ohne Berücksichtigung der Vorbestrahlung durchgeführt. Die DVH-Auswertung zeigt für reine Bewegungskompensation ohne Korrektur der veränderten Vorbestrahlung kein zufriedenstellendes Ergebnis (siehe Abbildung 4.8). Unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur funktioniert die Abdeckung des GTV sehr gut. Eine mögliche Erklärung der Unterdosierungen bei reiner Bewegungskompensation sind daher die Rotationsanteile der Transformationsparameter zwischen den Bewegungsphasen. Durch die Vorbestrahlungskorrektur werden Unterdosierungen ausgeglichen, indem vor der Bestrahlung eines Rasterpunktes dessen Sollintensität entsprechend angehoben wird. Überdosierungen können nicht verhindert, sondern nur minimiert werden. Innerhalb des GTVs kommt es daher stellenweise zu deutlichen Überdosierungen (siehe Abbildungen 4.10 und C.1). Da andererseits die mittlere Lungendosis nicht höher ist als ohne Vorbestrahlungskorrektur (siehe Abbildung 4.9), ist fraglich, ob dieser Effekt negative Folgen hat. Von allen betrachteten Techniken erfordert Bewegungskompensation, insbesondere unter Verwendung der Vorbestrahlungskorrektur, den größten Aufwand. Neben der technischen Umsetzung betrifft dies auch die Berechnung der Transformationsvorschriften. Diesen kommt unabhängig von der verwendeten Technik eine sehr große Bedeutung zu, da sie jeweils benutzt werden, um die unter Bewegung applizierte Dosis in ein Referenzsystem zu transformieren.

Zusammenfassend zeichnet sich folgendes Bild ab: i) Bei herkömmlicher Bestrahlung mit dem Raster-scanner-System führen die Wechselwirkungen zwischen Bewegungs- und Scannertrajektorie zu nicht voraussehbaren Dosisbelegungen. ii) Bewegungskompensierte (mit Korrektur der Vorbestrahlung), unterbrochene und mehrfache Bestrahlungen sowie Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation ermöglichen eine Dosisbelegung unter Bewegungseinfluss, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar ist. iii) Die mittlere Lungendosis

korreliert mit der der Technik angepassten PTV-Größe. Sie beträgt bei unterbrochener Bestrahlung 115 %, bei Mehrfachbestrahlung 140 % der mittleren Lungendosis im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung. Für Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation liegt die mittlere Lungendosis um bis zu 90 % über der unter Bewegungskompensation.

5 Diskussion

Die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Simulationen und Experimente stellen einen Baustein dar, um in der Zukunft die Therapie von bewegten Zielvolumen mit einem gescannten Teilchenstrahl zu ermöglichen. Die Betrachtung betraf nur periodische, intrafraktionäre Bewegung. Amplituden und Periodendauer der Bewegung wurden aus einem Bereich gewählt, der bei atembewegten Organen gemessen wird (siehe Tabelle 1.1). Die wesentlich schnellere, vom Herzschlag verursachte Bewegung wurde nicht beachtet. Unberücksichtigt blieben auch interfraktionäre Einflüsse durch Patientenlagerung oder physiologische Veränderungen.

Bewegte Organe sind in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie¹ ein prinzipielles Problem. Sie erfordern nicht nur bei der Bestrahlung mit rastergescanntem Kohlenstoff-12, sondern auch bei der intensitätsmodulierten Photonentherapie (IMRT) besondere Methoden. Ursache hierfür ist die Aufteilung des Bestrahlungsfeldes in *Bixel* bei IMRT², beziehungsweise Rasterpunkte beim System der GSI. Zur Optimierung der pro Bixel oder Rasterpunkt applizierten Intensität wird in der Bestrahlungsplanung durch das zugrundeliegende Computertomogramm eine Korrelation zur anatomischen Geometrie hergestellt. Organbewegung verändert diese Geometrie und hat demnach Einfluss auf die geplante Dosisverteilung. Der Einfluss nimmt mit der Bewegungsamplitude zu.

Erweiterung der Bestrahlungsplanung

Ziel dieser Arbeit war die Berücksichtigung von intrafraktionären Bewegungseinflüssen in der Bestrahlungsplanung für die GSI-Kohlenstofftherapie. Zur Parametrisierung der Bewegung musste die existierende Bestrahlungsplanung um die zeitliche Dimension erweitert werden. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird vierdimensional. Die prinzipiellen Aspekte einer 4D-Bestrahlungsplanung wurden von Keall et al. und Rietzel et al. beschrieben [Kea04a, Rie05b, Kea05]. Basis einer 4D-Bestrahlungsplanung ist 4D-Diagnose. Die existierende Bestrahlungsplanungssoftware wurde daher um die Verwendung von zeitlich aufgelösten Computertomographien (4D-CT) erweitert. 4D-CTs teilen die kontinuierliche Atembewegung in mehrere Bewegungsphasen auf [Low03, Ved03b, For03, Kea04b, Rie05a, Son05b]. Somit ist es möglich, die Bewegungsamplitude zu quantifizieren, die Volumina von Tumor und Risikoorganen artefaktfrei zu segmentieren und den Einfluss der Organbewegung auf die Strahlreichweite zu berücksichtigen.

Neben der Bewegung des Zielgebiets muss zur Berücksichtigung der GSI-Bestrahlungstechnik auch die Bewegung des wenige Millimeter breiten Teilchenstrahls berücksichtigt werden. Ohne Kontrolle der Bestrahlung interferieren die beiden Bewegungen. Eine solche Wechselwirkung hat nicht vorhersehbare Auswirkungen auf die Dosisverteilung. Dieses Phänomen ist bei IMRT ähnlich und wird später ausführlicher diskutiert. Die Erweiterung der Bestrahlungsplanung bestand zum Einen in der Berechnung von physikalischer Dosis und Filmschwärzung.

¹Teilweise wird argumentiert, dass von *intensitätsmodulierter* Strahlentherapie nur dann gesprochen werden kann, wenn mehrere Felder mit inhomogenen Fluenzen parallel optimiert werden, was bei GSI derzeit nicht der Fall ist. An dieser Stelle spielt dieses Detail keine Rolle, da der Effekt auch bei einem Feld mit inhomogener Fluenzbelegung auftritt.

²Das Argument gilt bei anderen intensitätsmodulierten Verfahren analog. Die Aufteilung resultiert dann in *nodes* (CyberKnife) oder ein Sinogramm (Tomotherapie), um zwei weitere Beispiele zu nennen [Yan97].

Zum Anderen wurden Bestrahlungsparameter für bewegungskompensierte Bestrahlungen optimiert. Beide Aspekte führen das Prinzip von 4D-CT fort, indem die Unterteilung der kontinuierlichen Bewegung in Bewegungsphasen aufrechterhalten wird.

Für die Berechnung der Dosis muss der zeitliche Ablauf der Bestrahlung simuliert werden. Dazu werden die Bewegungen von Raster Scanner und Zielgebiet benötigt. Sie können aus den Auswertungen von Experimenten importiert werden. Alternativ wurden analytische Verläufe der Zielgebietsbewegung implementiert. Die Bewegung des Raster Scanners kann anhand der geplanten Extraktionsparameter der Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie simuliert werden. Zur Minimierung von Bewegungseinfluss existieren verschiedene Techniken (Mehrfachbestrahlung, unterbrochene Bestrahlung, bewegungskompensierte Bestrahlung, siehe auch Abschnitt 1.2.3). Sie können in der Dosisberechnung berücksichtigt werden, da alle Techniken nur eine Modifikation des zugrundegelegten Referenzbestrahlungsplans darstellen. Für die Dosisberechnung wird der Referenzbestrahlungsplan den 4D-CT-Phasen zugeordnet. Pro Bewegungsphase kann die Dosisverteilung im Wesentlichen mit herkömmlichen Methoden berechnet werden. Um die in anatomischen Strukturen deponierte Gesamtdosis zu berechnen, müssen die Dosisverteilungen aller Bewegungsphasen in eine Referenzbewegungsphase transformiert und dann summiert werden. Die Berechnung von Transformationsparametern zwischen 4D-CT-Phasen war nicht Teil dieser Arbeit.

Die Optimierung einer bewegungskompensierten Bestrahlung beschränkte sich auf die Berechnung von Kompensationsparametern. Als Grundlage wurde der Referenzbestrahlungsplan verwendet, der mit herkömmlichen Optimierungsalgorithmen auf der Referenzphase des 4D-CTs optimiert werden kann. Die Kompensationsparameter passen Lage und Intensität jedes Rasterpunktes zum Zeitpunkt der Bestrahlung an. Ziel der Anpassung ist es, trotz Bewegung die gleichen anatomischen Stellen zu bestrahlen, wie unter Verwendung des Referenzbestrahlungsplans. In Simulationen wurde gezeigt, dass diese Technik für translatorische Tumorbewegungen sehr gut funktioniert (siehe Abschnitt 2.4). Dazu genügt die Anpassung der Strahllage. Falls die Tumortrajektorie Rotationsanteile hat, ändert sich zusätzlich die Vorbestrahlung. Für proximale Tumorareale kann sie teilweise durch Anpassung der Sollintensität ausgeglichen werden (Vorbestrahlungskorrektur).

Auch wenn bei der Berechnung der Kompensationsvektoren alle Phasen des 4D-CTs einbezogen werden, muss noch untersucht werden, ob die Optimierung des Referenzbestrahlungsplans auf einer Phase des 4D-CTs die besten Ergebnisse bewirkt. Statt der Aufteilung dieses Referenzbestrahlungsplans könnte auch pro Bewegungsphase ein Bestrahlungsplan optimiert werden. Für die Bestrahlung würde in Abhängigkeit von der Bewegungsphase auf den gültigen Bestrahlungsplan zugegriffen werden. Ein weiterer unberücksichtigter Aspekt der Optimierung sind die Einstrahlrichtungen. Beispielsweise können Rotationsanteile der Tumorbewegung reduziert werden, wenn parallel zur Rotationsachse eingestrahlt wird. Essentiell ist die Berücksichtigung biologischer Effekte. Sobald biologische Kulturen und insbesondere Patienten bestrahlt werden sollen, reicht die Betrachtung der physikalischen Dosis nicht aus. Bei der Berechnung der biologisch wirksamen Dosis müssen unter anderem die Teilchenspektren und die Verteilung der Relativen Biologischen Wirksamkeit beachtet werden. Eine einfache Summation der Dosis oder die Beachtung einer Dosis-Wirkungs-Funktion, die für die Berechnung der Filmschwärzung verwendet wurde, ist nicht möglich.

Experimentelle Verifikation

Die Validierung der um Bewegung erweiterten Bestrahlungsplanung erfolgte experimentell. Ziel war die Reproduktion von gemessenen Filmschwärzungsverteilungen innerhalb der Simulation. Die experimentelle Verifikation betraf sowohl Experimente ohne Bewegungskorrektur

als auch Bestrahlungen mit Bewegungskompensation. Der Schwerpunkt der experimentellen Verifikation lag in der prinzipiellen Überprüfung des Bewegungsphasenkonzeptes. Das Konzept ist für die Dosisberechnung bei allen Techniken im Wesentlichen gleich. Für die Validierung wurden daher Experimente ohne Bewegungskorrektur verwendet. Hier entstehen durch die Wechselwirkung zwischen Strahl- und Filmbewegung markante Schwärzungsmuster, die sich gut für einen Vergleich von Experiment und Simulation eignen. Die Muster reagieren sehr sensitiv auf minimale Veränderungen von Teilchenfluenz oder Bewegungstrajektorie (siehe Abbildung 3.6). Mit den neuen Modulen der Bestrahlungsplanungssoftware konnten die gemessenen Schwärzungen reproduziert werden. Grundsätzlich nimmt die Anpassung an das experimentelle Ergebnis mit steigender Anzahl an simulierten Bewegungsphasen zu. Ab der Verwendung von etwa 20 Bewegungsphasen ergab sich für Amplituden von bis zu 20 mm keine Verbesserung der Übereinstimmung zum Experiment.

Für die Validierung von bewegungskompensierten Bestrahlungen wurde der existierende Prototyp zur technischen Korrektur der Strahllage (3D-OMC [Grö04]) erweitert. Die Erweiterungen waren notwendig, da die Validierung unter Bewegungskompensation ein vollständiges System verlangt. Bisher wurden die Korrektursollwerte analytisch aus der über Messwertgeber bestimmten Bewegungsamplitude berechnet. Unter Verwendung von 4D-CT und vorberechneten Korrekturparametern ergeben sie sich über die aktive Bewegungsphase (Messung durch ein IR-Kamerasystem) und den bestrahlten Rasterpunkt. Das Gesamtsystem wurde nicht technisch optimiert, so dass unter anderem Latenzzeiten zwischen Bewegungserfassung und Bewegungskompensation auftraten. Diese Einschränkung ist für die Validierung sekundär, da sie in der Simulation berücksichtigt werden kann. Für den Vergleich von experimenteller und simulierter Filmschwärzung war die Latenz vorteilhaft, da sie die homogene Referenzschwärzungsverteilung strukturierte. Mit den experimentell bestimmten Latenzzeiten (40 ms für die laterale und 115 ms für die longitudinale Kompensation) ergab sich eine qualitativ gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation.

Die Validierung basierte auf einer eindimensionalen Bewegung und einem planaren Detektor. Sie umfasste demnach keine Rotationskomponenten oder Deformationen, die eine Korrektur der Vorbestrahlung verlangen und klinisch erwartet werden können. Um eine solche Geometrie experimentell zu validieren, sind mehrere Erweiterungen notwendig: i) Die Dosis- oder Schwärzungsverteilung muss dreidimensional gemessen werden. Diskrete dreidimensionale Messungen sind durch eine Sandwich-Struktur aus Film und Absorber möglich [Bat00]. Um Filmsignale auch quantitativ verwenden zu können, muss zusätzlich die, auch unter statischer Bestrahlung beobachtete, Diskrepanz zwischen Messung und Simulation des Filmsignals verstanden werden. ii) Für die Berücksichtigung von Deformationen ist ein spezielles Phantom mit integriertem Detektor notwendig. Da unter Bewegungskompensation sehr kleine Abweichungen (Ziel ist etwa 1 mm-Genauigkeit) zur Referenzbestrahlung erwartet werden können, sind die technischen Anforderungen hoch. Die Trajektorie der zyklischen Deformation muss räumlich und zeitlich reproduzierbar sein. Zur Berechnung der Transformationsparameter wird ein CT des Phantoms benötigt. Unter Beibehaltung der Reproduzierbarkeit muss das Phantom daher auch transportierbar sein. iii) Vor Durchführung weiterer Experimente ist eine vollständige Integration des Systems in die Kontroll- und Sicherheitssysteme der klinischen Therapie sinnvoll. Als Teil dieses Schritts sollten auch der experimentelle Status der existierenden Komponenten (Bewegungsanpassung, Bewegungsverfolgung, erweiterte Bestrahlungsplanung) und insbesondere deren Kommunikation überwunden werden. Die Vorbestrahlungskorrektur erfordert zusätzliche Erweiterungen, da die vorberechneten Parameter nicht direkt verwendet werden können.

Basierend auf der experimentell validierten Erweiterung der Bestrahlungsplanung war es möglich, den Einfluss von Bewegung zu untersuchen. Dies erfolgte anhand einfacher Simulationen (siehe Abschnitt 2.4), anhand der Ergebnisse der experimentellen Validierung (siehe in Abschnitten 3.3.3 und 3.4.3) und insbesondere auch basierend auf klinischen Daten (siehe Kapitel 4). In den folgenden Abschnitten werden die Techniken diskutiert und mit entsprechenden IMRT-Studien verglichen. Abschließend wird auf allgemeine klinische Aspekte eingegangen.

Unkorrigierter Bewegungseinfluss auf die Dosisverteilung

Im Hinblick auf IMRT wurde der Einfluss von Organbewegung auf die Dosisverteilung von mehreren Gruppen untersucht [Yan97, Yu98, Pem01, Jia03, Chu03, Gie04, Sch04, Web05] (Review in [Bor04, Cha05]). Da die Methoden (Simulation vs. Experiment, Phantom vs. Patient, Bewegung des Lamellenkollimators (anti-)parallel) zu unterschiedlich sind, kann keine quantitative zusammenfassende Aussage gemacht werden. Stattdessen werden mehrfach berichtete Besonderheiten diskutiert und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen.

Bei Behandlung von bewegten Tumoren mit IMRT werden jeweils adäquate Sicherheitsräume vorausgesetzt, da die Dosisverteilung an den Rändern verwaschen wird [Chu03, Bor04, Web05]. Der Sicherheitssaum zur Bildung des ITV (*internal target volume*) muss so konstruiert werden, dass alle Bewegungsphasen des GTV (*gross tumor volume*) umschlossen werden. In vielen Untersuchungen zeigt sich jedoch, dass die Dosisbelegung des GTV selbst bei adäquatem ITV nicht für alle untersuchten Patienten oder Bewegungsparameterkombinationen gewährleistet werden kann. Gierga et al. berichten von einem IMRT-Patienten mit einem Tumor in der Bauchspeicheldrüse. Bei diesem Patienten führte die Simulation von Atembewegung zu „erheblichen Unterdosierungen“ im Vergleich zur statischen Referenzbestrahlung. Grund der Unterdosierung war kein zu geringes ITV, sondern die Wechselwirkung zwischen Lamellenkollimator und Tumorbewegung [Gie04]. Jiang et al. berichten Unterschiede von bis zu 30 % in einer experimentellen Phantomstudie [Jia03]. Massive Fehldosierungen wurden auch von Pemler et al. und Yu et al. berichtet [Yu98, Pem01].

Die vergleichbaren Studien mit gescanntem Kohlenstoff aus Kapitel 4 zeigen, dass die ausschließliche Verwendung von Sicherheitsräumen nicht funktioniert (siehe Abbildung 4.8, $ITV = GTV_{0,9}$). Nur in Ausnahmefällen kommt es zu Dosisbelegungen, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar sind. Regelmäßig führt die Wechselwirkung zwischen Strahl- und Tumorbewegung zu großen Abweichungen, die nicht auf zu kleine Säume zurückzuführen sind. Für die untersuchten Patientendatensätze ergaben sich minimale Dosisbelegungen von 25–49 % (im Mittel 44–74 %, Tabelle 4.3).

Der prinzipielle Einfluss verschiedener Korrekturtechniken auf die Dosisverteilung

Um die Wechselwirkung zwischen Dosisapplikation und Zielbewegung zu reduzieren, existieren mit bewegungskompensierter (*Tracking*), unterbrochener (*Gating*) und mehrfacher (*Rescanning*) Bestrahlung verschiedene Techniken. Die Auswirkung der Techniken auf die Dosisverteilung sind in Abbildung 5.1 im Vergleich zur statischen Referenzbestrahlung und zu Bestrahlung mit passiver Energiemodulation schematisch dargestellt. Die Abbildung deutet die Bestrahlung eines Lungentumors an, dessen Bewegung über ein 4D-CT quantifiziert wurde. Die gezeigten Techniken wurden in Kapitel 4 anhand klinischer Daten verglichen. Bevor diese Ergebnisse und klinische Aspekte diskutiert werden, kann die prinzipielle Problematik sehr gut anhand Abbildung 5.1 verdeutlicht werden.

Bei **bewegungskompensierter Bestrahlung** (Abbildung 5.1 b) wird die Strahlage zum Zeitpunkt der Bestrahlung an die Bewegungsphase (4D-CT-Phase) des Tumors angepasst (3D-OMC [Grö04]). Grundlage dafür ist die Berechnung von Kompensationsvektoren (siehe Abschnitt 2.2) und die Messung der Bewegungstrajektorie (siehe Abschnitt 1.2.2). Durch die Kompensation wird erreicht, dass der Tumor ohne Zeitverlust in allen Bewegungsphasen quasi-statisch bestrahlt wird. Die in Abbildung 5.1 b angedeutete 90 % Isodose umschließt das Tumolvolumen mit der Konformität der statischen Referenzbestrahlung in Abbildung 5.1 a. Voraussetzung für diese Modalität von Bewegungskompensation sind translatorische Tumorbewegungen. Rotationen und Deformationen verursachen Veränderungen der Vorbestrahlung, die in der Abbildung nicht berücksichtigt sind.

Ähnlich konforme Bestrahlung wird durch **Unterbrechung der Strahlapplikation** erreicht (Abbildung 5.1 c). Auch bei dieser Technik ist die Messung der Tumortrajektorie während der Bestrahlung notwendig. Die Messdaten werden verwendet, um die Bestrahlung zu unterbrechen, sobald der Tumor aus einem definierten Atemfenster hinausläuft. In der Abbildung entsprechen die linken zwei Bewegungsphasen dem Atemfenster. Unterbrochene Bestrahlung verursacht eine Verlängerung der Bestrahlungsdauer, da zu großen Teilen der Atemperiode nicht bestrahlt wird (typisch sind Atemfenster von 30 %). Zusätzlich erfordert die Restbewegung innerhalb des Atemfensters ein vergrößertes ITV, welches distal des Tumors zur Dosisbelegung von gesundem Gewebe führt. Die Restbewegung kann außerdem mit der Bewegung des Strahls wechselwirken. Wie bei unkorrigierten Bestrahlungen unter dem ITV-Konzept kann dies zu unplanbaren Veränderungen der Dosisverteilung führen, die in Abbildung 5.1 c nicht berücksichtigt sind.

Um den Einfluss der Wechselwirkung zu reduzieren, kann der alle Bewegungsphasen umfassende Bestrahlungsplan des ITV-Konzepts mehrfach angewendet werden. Durch die zufällige Variation der Anfangsphase der Atembewegung verändert sich die Wechselwirkung mit der Strahlapplikation. Im Mittel wird das GTV durch die **mehrfache Bestrahlung** mit der geplanten Dosis belegt. Die zu erwartende Dosisverteilung ist in Abbildung 5.1 d angedeutet. Da das ITV wesentlich größer sein muss als das GTV, wird sehr viel gesundes Gewebe bestrahlt. Die distale Verschiebung der Hochdosiszone ist durch den gravierenden Dichteunterschied zwischen Tumor und Lungengewebe begründet. Bei der Konstruktion des ITV wird angenommen, dass sich das dichte Tumolvolumen immer in allen Bewegungsphasen befindet. Damit ist in jeder Bewegungsphase eine ausreichende Strahlreichweite sichergestellt. Sie führt zur distalen Dosis, wenn sich das Tumolvolumen zum Bestrahlungszeitpunkt eines Rasterpunktes in einer anderen Bewegungsphase befindet. In diesem Fall wird der Strahl erst gestoppt, wenn er auf dichtere Gewebe oder Knochen trifft, wie in Abbildung 5.1 durch Rippen angedeutet ist. Da am Ende der Reichweite das Maximum des Tiefendosisprofils liegt, schränkt sich unter anderem die Wahl der Einstrahlrichtungen ein. Beispielsweise wäre bei lateralen Eintrittskanälen in die Lunge oft das Risikoorgan Herz betroffen.

Für **Bestrahlung mit passiver Energiemodulation** (Abbildung 5.1 e) ist die Situation ähnlich wie bei Mehrfachbestrahlung. Das ITV umfasst auch bei dieser Technik alle Bewegungsphasen des GTV. Durch die gleichzeitige Bestrahlung des gesamten Volumens mit dem aufgestreuten Primärstrahl können keine Wechselwirkungen mit der Bewegung stattfinden. Analog zur Mehrfachbestrahlung kommt es wieder zur deutlichen Belastung von umliegendem gesundem Gewebe. Die Belastung ist im Vergleich zu Mehrfachbestrahlung erhöht, weil die passive Energiemodulation keine Konformität zur proximalen Kante des Zielvolumens ermöglicht.

Beim Vergleich aller Techniken kommt der Belastung des umliegenden, gesunden Gewebes die größte Bedeutung zu. Alle genannten Techniken können ausreichend viel Dosis in das

GTV deponieren. Die durch Kohlenstoffbestrahlung erzielbare hohe Konformität bei sehr guter Aussparung des gesunden Gewebes kann vergleichbar zur statischen Referenzbestrahlung nur durch bewegungskompensierte oder unterbrochene Bestrahlung erzielt werden. Mehrfach-

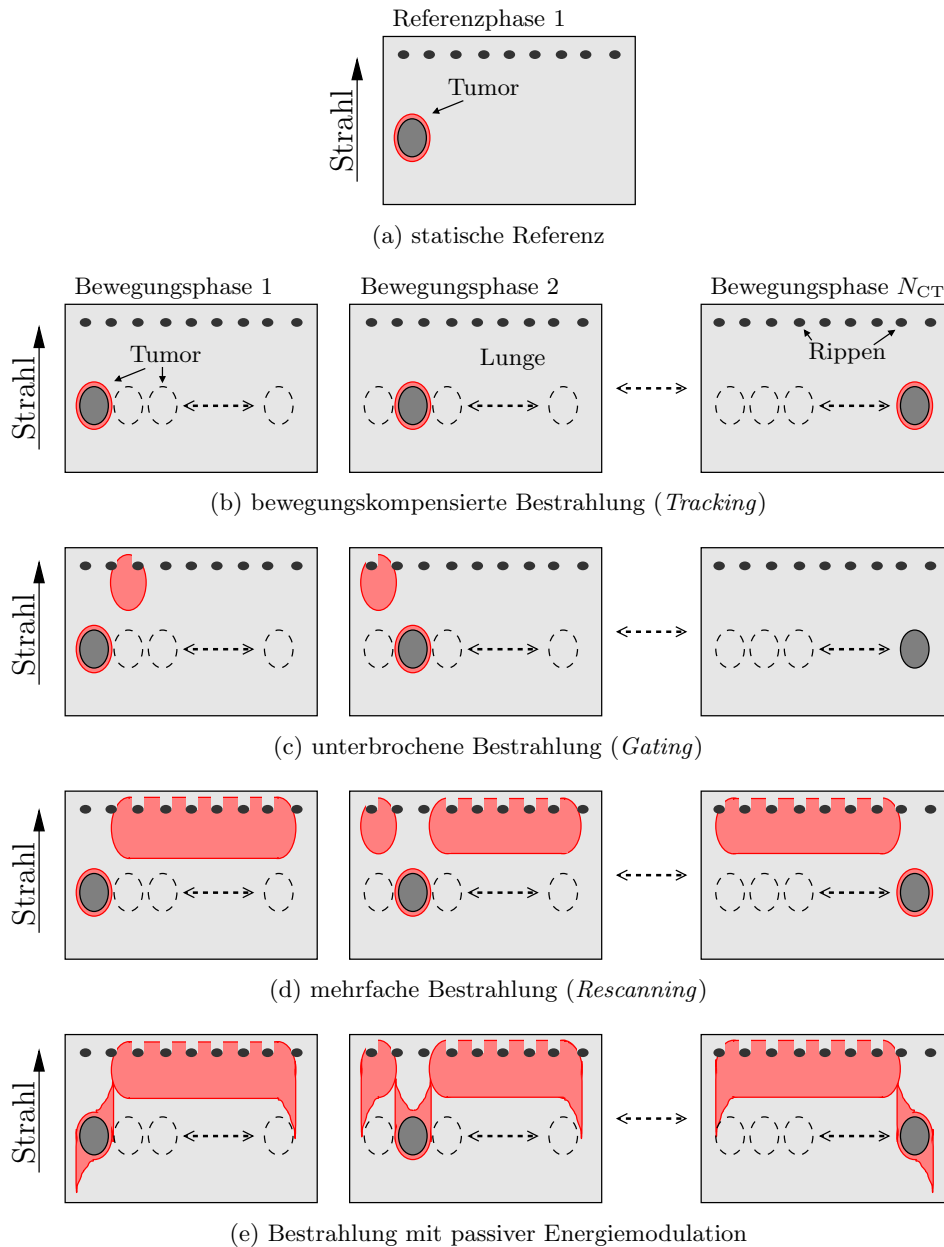


Abbildung 5.1: Im Vergleich zur statischen Referenz (a) sind in (b-e) die schematischen Dosisverteilungen für verschiedene Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses gezeigt. Rot angedeutet ist jeweils das Areal innerhalb der 90 % Isodose für drei von N_{CT} Bewegungsphasen der Tumorbewegung. Die Geometrie schematisiert die Bestrahlung eines Lungentumors (dunkelgrau), der wesentlich dichter ist als die umliegende Lunge (hellgrau). Angedeutet sind auch stark absorbierende Rippen (schwarz). Das Schema berücksichtigt keine Wechselwirkungen zwischen den Bewegungen von Tumor und Strahl, sondern ist als mittlerer Effekt über einen sehr langen Bestrahlungszeitraum zu verstehen.

bestrahlung oder passive Energiemodulation belasten das gesunde Gewebe stark und weichen durch die notwendige Größe des ITV die Gradienten zwischen Tumor und Umgebung auf.

Die Ergebnisse der Patientenstudie

Die in Abbildung 5.1 schematisch gezeigten Auswirkungen der verschiedenen Techniken zur Minimierung des Bewegungseinflusses wurden in Kapitel 4 anhand von klinischen Daten verglichen. Grundlage war zum Einen die Erweiterung der Bestrahlungsplanung um die Simulation von Bewegungseinflüssen (4D-CT, siehe Kapitel 2); zum Anderen wurden 4D-CTs von Lungentumorpatienten inklusive der Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen verwendet. Für alle Techniken und Patienten wurden zwölf verschiedene Atemtrajektorien simuliert. Die Auswertung erfolgte insbesondere anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen für das GTV und die betroffene Lunge als Risikoorgan.

Für **bewegungskompensierte Bestrahlung** wurden zwei Submodalitäten unterschieden. Zum Einen reine Bewegungskompensation, bei der auf die Position des Bragg-Maximums korrigiert wird. Für translatorische Bewegungen des Zielgebiets führt diese Kompensation zu Dosisverteilungen unter Bewegung, die mit der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar sind (siehe Abschnitt 2.4). In den Patientenstudien war dieser Ansatz nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.2.1). Die erzielte Dosisverteilung deckte das GTV in vielen Fällen nicht zufriedenstellend ab. Wie aus den verwendeten Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT hervorgeht (Tabelle C.1), waren fast immer Rotationen notwendig, um das GTV in die Referenzbewegungsphase zu transformieren. Rotationen bewirken eine Veränderung der Vorbestrahlung (Abbildung 2.3). Für die Bewegungskompensation reicht dann die Korrektur der Position des Bragg-Maximums nicht aus. Daher wurde als zweite Submodalität die Bewegungskompensation mit Vorbestrahlungskorrektur simuliert. Dabei wird neben der Lage eines Rasterpunkts auch dessen Sollintensität angepasst. Basis der Anpassung ist eine vorberechnete Wertetabelle, anhand der die Intensität eines Rasterpunktes angehoben wird, falls Unterdosierungen vorliegen. Überdosierungen können nur minimiert, aber nicht vermieden werden. Die GTV-Abdeckung dieser vorbestrahlungskorrigierten Bewegungskompensation ist mit der der statischen Referenzbestrahlung vergleichbar. Innerhalb des GTVs wird jedoch eine leicht höhere Dosis deponiert als geplant. Da die Belastung des umliegenden Gewebes gegenüber der statischen Referenzbestrahlung nicht erhöht ist, hat dies vermutlich keinen negativen klinischen Einfluss. Zu bewegungskompensierter Bestrahlung (*Tracking*) existieren diverse Untersuchungen [Adl99, Kea01, Nei03, D'S05] (Review in [Mur04]). Für Photonenbestrahlung ist Bewegungskompensation als Radiochirurgiesystem³ prinzipiell verfügbar, die klinische Verbreitung ist jedoch sehr gering (Grundlagen in [Adl99]). Die restlichen Studien beziehen sich auf fraktionierte Photonenbestrahlung und experimentelle Umgebungen beziehungsweise Simulationen. Sie zeigen vergleichbar zu den Experimenten aus Kapitel 3 die Möglichkeit der technischen Umsetzung. Klinisch wird bewegungskompensierte Photonenbestrahlung nicht verwendet. Für Teilchentherapie wurde Bewegungskompensation noch nicht implementiert.

Bei **unterbrochenen Bestrahlungen** wurde in den Simulationen ein Atemfenster von 30 % der Periodendauer gewählt. Die Restbewegung verlangte dafür ein ITV aus der GTV-Einhüllenden von drei der zehn Bewegungsphasen des 4D-CT. Die Dosisbelegung entsprach weitgehend der der statischen Referenzbestrahlung. Das GTV wurde ohne wesentliche Überdosierung abgedeckt. Aufgrund des leicht vergrößerten ITV war die mittlere Lungendosis etwa 15 % erhöht. Wie erwartet verlängerte sich die Bestrahlungszeit auf etwa das 2.5-fache.

³Synchrony; Accuray, Sunnyvale, CA, USA

Klinisch wird unterbrochene Bestrahlung seit mehreren Jahren in der Teilchen- und Photonentherapie eingesetzt [Oku95, Min00, Shi00b, Sei00, Mag04].

Mehrfache Bestrahlungen wurden auf Basis eines alle Bewegungsphasen des GTV umfassenden ITV simuliert. Die Ergebnisse aus Abbildungen 4.14 und 4.15 zeigen, dass sich bei mehrfacher Applikation die mittlere Dosis mit geringer Standardabweichung der Referenz nähert. Allerdings wird aus Abbildung 4.15 b deutlich, dass selbst 40-fache Mehrfachbestrahlung bei ungünstiger Anfangsphasenkombination zu nicht vernachlässigbarer Unterdosierung führen kann. Die Größe des ITV führt zu wesentlich mehr Dosisdeposition im gesunden Gewebe (etwa 140 % im Vergleich zu Bewegungskompensation, Abbildung 4.9). Mehrfachbestrahlung wird als Technik zur Minimierung des Bewegungseinflusses klinisch bislang nicht verwendet, ist aber für die Protonentherapie mit Gantry-2 am Paul-Scherrer-Institut geplant [Ped01, Ped04]. Bei Betrachtung der physikalischen Dosis kann jedoch eine Fraktion unter Mehrfachbestrahlung mit den etwa 30 Fraktionen einer normalen Behandlung verglichen werden. Die Beurteilung des Einflusses von Organbewegung auf eine IMRT-Behandlung schließt den Mehrfachbestrahlungseffekt der fraktionierten Applikation oft mit ein [Bor02, Chu03, Jia03, Sch04]. Die mittlere Dosisbelegung nähert sich unter fraktionierter IMRT-Bestrahlung mit klinisch nicht bedeutsamen Abweichungen der statischen Referenz [Bor02, Chu03, Jia03, Sch04, Bor04]. Die Studien von Chui et al. zeigen bei zehnfacher Simulation der Dosis nach 30 Fraktionen in keinem Einzelfall eine nennenswerte Abweichung von der mittleren Dosis [Chu03]. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich im Verlauf der Behandlung ungünstige Anfangsphasenkombinationen ergeben. Wie bei den durchgeführten Simulationen zu Kohlenstoffbestrahlung können ungünstige Anfangsphasenkombinationen trotz einer Fraktionierung zu Unterdosierungen führen. Aus diesem Grund weisen mehrere Autoren darauf hin, die Dosis durch Anhalten der Atmung, unterbrochene oder bewegungskompensierte Bestrahlung kontrollierter zu applizieren [Jia03, Bor04, Gie04] und bis zur Implementierung die Anwendung von IMRT bei jedem Patient zumindest abzuwägen [Liu04, Cha05].

Passive Energiemodulation wurde in TRiP implementiert und in den Simulationen nur als Vergleich hinzugenommen. Eine Umsetzung in die Realität ist bei GSI oder HIT sehr unwahrscheinlich. Bereits in der statischen Referenzbestrahlung ist die Dosisbelastung von gesundem Gewebe aufgrund der fehlenden proximalen Konformität im Mittel um 50 % höher als bei Bewegungskompensation. Unter Bewegung ist aufgrund der alle Bewegungsphasen abdeckenden ITV die Dosisbelegung des GTVs sichergestellt. Im Vergleich zu bewegungskompensierter Bestrahlung ist die mittlere Dosis in Lungengewebe um bis zu 90 % erhöht.

Klinische Aspekte mit Einfluss auf die Minimierungstechniken

Insbesondere für bewegungskompensierte (*Tracking*) und unterbrochene Bestrahlung (*Gating*) sind bei klinischer Anwendung weitere Aspekte zu berücksichtigen, auf die in den bisherigen Betrachtungen nicht eingegangen wurde. Im Gegensatz zur Mehrfachbestrahlung und passiver Energiemodulation reagieren unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung auf die Bewegung des Zielgebiets. Dazu wird die Bewegungstrajektorie jeweils durch eine Ersatzgröße gemessen. Basierend auf dieser Messung und der Bestrahlungsplanung (4D-CT und Atemfenster beziehungsweise Kompensationsparameter) wird die Strahlanwendung an die Bewegung des Tumors angepasst. Der große klinische Nachteil beider Techniken ist die Komplexität der Tumorbewegung. Diese Komplexität kann dazu führen, dass nicht die gesamte Hochdosiszone das GTV trifft. Die Ursachen dieser Gefahr sind vielfältig:

- Das der Bestrahlungsplanung zugrunde liegende Computertomogramm kann systematische Fehler bei der Segmentierung der Tumorposition verursachen, wenn es unter freier

Atmung aufgenommen wird [Rie05b, Son05a]. Selbst wenn 4D-CT-Phasen für die Segmentierung und ITV-Bildung verwendet werden [Rie04, Cho05], stellt das 4D-CT nur eine Momentaufnahme der anatomischen Situation dar. Im Verlauf der mehrwöchigen Behandlung kann sich die Anatomie ändern, insbesondere aufgrund der steigenden applizierten Dosis. Beispielsweise verringert sich das Tumolvolumen [Sep02, Err03] oder es kommt zu Fibrosen und Entzündungen in der Lunge [Kon05]. Alle Veränderungen haben unter Umständen Einfluss auf das CTV, die Strahlreichweite oder die Form der Tumortrajektorie.

- Sowohl in den Simulationen aus Abschnitt 2.4.2 als auch in der experimentellen Auswertung in Abschnitt 3.3.3 wurde deutlich, dass etwa 20 Bewegungsphasen für eine ausreichend feine Abtastung der kontinuierlichen Bewegung benötigt werden. Die in der Patientenstudie verwendeten 4D-CTs bestanden aus zehn Bewegungsphasen. Für die Simulationen hat dies keinen Einfluss, da zum Einen bei allen Techniken das gleiche 4D-CT verwendet wurde und zum Anderen bei bewegungskompensierter Bestrahlung Kompensationsparameter und Bewegungsphasen aufeinander abgestimmt waren. Innerhalb der Bestrahlungsplanung ist der Übergang zu mehr Bewegungsphasen vorgesehen. Falls dies bei der Aufnahme des 4D-CTs nicht umsetzbar ist, sollte untersucht werden, ob zumindest die Transformationsparameter durch Interpolation in etwa 20 Bewegungsphasen aufgeteilt werden können.
- Die Atmung, Atemmanöver und die Korrelation zwischen eigentlicher Tumorposition und gemessener Ersatzgröße sind über den mehrwöchigen Verlauf einer Behandlung nicht notwendigerweise reproduzierbar [Ozh02, Mur02, Ved03a, Koc04, Kim04, Imu05, Nel05, Pla05, Gie05]. Vor einer Behandlung muss demnach stets überprüft werden, ob die in der Bestrahlungsplanung vorgefundene Korrelation zwischen Tumor und Ersatzgröße noch gültig ist. Dazu ist Fluoroskopie geeignet, bei der die Trajektorie von implantierten radioopaken Objekten mit der Ersatzgröße verglichen werden kann. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass sich die Position der Objekte im Gewebe über den mehrwöchigen Behandlungszeitraum ändern kann (Marker-Migration) [Nel05, Imu05].

Aufgrund der nicht vermeidbaren Latenzzeiten zwischen Bewegungsmessung und Strahlveränderung, die bei Nichtbeachtung zu deutlichen Missdosierungen führen (siehe Abbildung 3.11), kann bei der Anwendung von unterbrochener oder bewegungskompensierter Bestrahlung auf die Verwendung eines Modells zur Vorhersage der Tumorposition voraussichtlich nicht verzichtet werden. Modelle wurden von verschiedenen Gruppen implementiert und erlauben eine Bewegungsvorhersage für mehrere hundert Millisekunden [Mur04, Sha04, Low05, Isa05, Kak05].

Interfraktionäre Veränderungen der Korrelation zwischen Tumortrajektorie und ihrer Ersatzgröße können teilweise berücksichtigt werden, indem die Modelle behandlungstäglich auf den gültigen Stand gebracht werden. Für die Aktualisierung der Korrelation erfolgt vor der eigentlichen Bestrahlung eine Lernphase, in der Fluoroskopie und Ersatzgrößenmessung parallel verwendet werden. Die fluoroskopisch gemessene Trajektorie wird als die wahre Tumortrajektorie angenommen, anhand derer die Modellparameter nachjustiert werden. Während der darauffolgenden Bestrahlung kann Fluoroskopie in größeren Intervallen zur Überprüfung der Ersatzgröße angewendet werden und muss nicht kontinuierlich erfolgen, da letztendlich die applizierte Röntgendosis nicht vernachlässigbar ist [Shi04a]. Nicht korrigierbar sind Veränderungen der Trajektorie im Bezug auf Bewegungskompensation, da dazu auch die Kompensationsparameter verändert werden müssen. Die Kombination dieser Unsicherheiten veranlasst viele

Gruppen trotz Implementierung eines System zur Bewegungskontrolle, die beim ITV-Konzept verwendeten Sicherheitssäume nicht oder nur marginal zu verringern [Shi04b, Mag04].

Abschließende Einschätzung

Das langfristige Ziel des Gesamtprojektes ist die Realisierung der Bestrahlung von bewegten Tumoren mit einem gescannten Teilchenstrahl. Eine verlässliche Dosisbelegung des GTV kann durch bewegungskompensierte, unterbrochene und mehrfache Bestrahlung erreicht werden. Die Dosisbelastung von gesundem Gewebe ist bei Mehrfachbestrahlung aufgrund des alle Bewegungsphasen des GTV umfassenden ITV wesentlich höher als unter Bewegungskompensation oder Strahlunterbrechung. Daher kann das langfristige Ziel nicht Mehrfachbestrahlung sein, solange kein technischer oder klinischer Grund die Umsetzung der Alternativtechniken verhindert.

Der in Kapitel 4 durchgeführte Vergleich von unterbrochener und bewegungskompensierter Bestrahlung spricht für Bewegungskompensation, da i) die Abdeckung des GTV vergleichbar gut ist (siehe Tabelle 4.3), ii) die mittlere Lungendosis bei Strahlunterbrechung mit 30 % Atemfenster gegenüber Bewegungskompensation um 10–20 % erhöht ist (Abbildung 4.9) und iii) die Bestrahlungsdauer von unterbrochener Bestrahlung je nach Atemperiode 2–2.8-fach länger ist als bei Bewegungskompensation (Tabelle 4.4).

Der Nachteil von Bewegungskompensation ist die technische und bestrahlungsplanerische Komplexität. Neben der auch bei Strahlunterbrechung benötigten Bewegungserfassung, müssen Strahlage und Sollintensität zum Bestrahlungszeitpunkt angepasst werden. In der Bestrahlungsplanung sind dazu Transformationsvorschriften zwischen den 4D-CT-Phasen notwendig.

Vor einer abschließenden Beurteilung sollten auf Basis des vorhandenen Prototyp-Systems und der erweiterten Bestrahlungsplanung weitere Experimente und Simulationen erfolgen. Der durchgeführte Vergleich vereinfachte die klinische Situation und umfasste eine geringe (5) Patientenanzahl. Bisher wurde nur die physikalische Dosis betrachtet und Bestrahlungspläne verwendet, die aus nur einem Feld bestanden und ohne Konsultation von Ärzten optimiert wurden. Untersucht werden sollte auch der Einfluss auf systematische und statistische Fehler, die unter anderem bei Patientenlagerung, Bewegungserfassung und Bewegungskompensation zu erwarten sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) wird Tumorthherapie mit einem gescannten Kohlenstoff-12 Nadelstrahl durchgeführt. Dabei wird das Tumolvolumen in tausende Rasterpunkte aufgeteilt, die nacheinander mit einer individuellen Teilchenintensität bestrahlt werden. Bisher werden keine Tumore behandelt, deren Lage sich beispielsweise durch Atembewegung verändert. Begründet ist dies durch die Wechselwirkung zwischen Tumor- und Teilchenstrahlbewegung, die Abweichungen von der geplanten Dosisverteilung verursacht.

Um diese Wechselwirkung zu verhindern, plant GSI, die Tumorbewegung durch Anpassung der Strahlage während der Bestrahlung zu kompensieren. Dazu ist unter anderem eine Erweiterung der Bestrahlungsplanung notwendig, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelt und experimentell validiert wurde. Die erweiterte Bestrahlungsplanung berücksichtigt zeitliche Aspekte in Optimierung und Dosisberechnung (4D-Bestrahlungsplanung). Sie basiert auf zeitlich aufgelösten Computertomogrammen (4D-CT), die die periodische Atembewegung durch etwa zehn quasi-statische 3D-CTs (4D-CT-Phasen) abtasten. Zusätzlich zu den Volumendaten werden Transformationsvorschriften benötigt. Sie beschreiben nicht-rigide Transformationen der Anatomie der 4D-CT-Phasen in eine Referenzphase. Die Aufnahme von 4D-CTs und die Berechnung der Transformationsvorschriften waren nicht Teil der Arbeit.

Ausgangspunkt für die 4D-Bestrahlungsplanung ist ein herkömmlicher Bestrahlungsplan, der auf der Referenzphase des 4D-CTs optimiert wird. Für die Dosisberechnung unter Bewegung wird dieser Referenzbestrahlungsplan auf 4D-CT-Phasen aufgeteilt. Grundlage der Zuteilung ist der zeitliche Verlauf der Tumortrajektorie und der Bestrahlungszeitpunkt jedes einzelnen Rasterpunkts. Durch die Aufteilung entstehen Kombinationen aus Teil-Bestrahlungsplänen und zugehörigen 4D-CT-Phasen. Damit kann pro Bewegungsphase eine physikalische Teil-Dosis berechnet werden. Die Teil-Dosen werden anhand der oben genannten Transformationsvorschriften in die Referenzphase transformiert. Die Gesamtdosis in der Referenzbewegungsphase ergibt sich durch Summation der transformierten Einzeldosen.

Für bewegungskompensierte Bestrahlungen müssen während der Bestrahlungsplanung Kompensationsparameter-Wertetabellen berechnet werden. Diese für jeden Bestrahlungspunkt vorberechneten Werte werden zum Zeitpunkt der Bestrahlung angewendet, um Lage und Sollintensität anzupassen. Vorgaben für den Zugriff auf die Wertetabelle sind der Rasterpunkt und die zum Bestrahlungszeitpunkt aktive Bewegungsphase. Ziel der Anpassung ist es, unabhängig von der Bewegungsphase im Tumor die Referenzdosis zu applizieren. Die Lage eines Bragg-Maximums ist stark von der durchstrahlten Gewebedichte abhängig, die sich durch Organbewegung ändern kann. Daher muss die Anpassung der Strahlage dreidimensional erfolgen. Die Transformationsvektoren werden als Teil der Wertetabelle vorberechnet. Die Messung der Tumortrajektorie während der Bestrahlung kann nur zur Bestimmung der Bewegungsphase verwendet werden. Ein direkter Rückschluss auf den notwendigen Kompensationsvektor ist aufgrund der zu erwartenden Dichteänderungen nicht möglich.

Die Erweiterungen des Bestrahlungsplanungssystems wurden durch Experimente erfolgreich validiert. Innerhalb der Bestrahlungsplanung werden zur Dosisberechnung unter Bewegung sowohl für bewegungskompensierte als auch für unkompensierte Strahlapplikation im

Wesentlichen die gleichen Methoden verwendet. Für eine Validierung der Berechnungsmethoden kann daher die am besten geeignete Technik verwendet werden. Gewählt wurden Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur, da sie in bewegten radiographischen Filmen prägnante Schwärzungsmuster verursachen. Die Muster sind sehr sensitiv auf minimale Veränderungen der Film- oder Rasterscannerbewegung. Sie eignen sich daher hervorragend für einen Vergleich zwischen experimenteller und berechneter Schwärzungsverteilung.

Die Validierung der Berechnung bewegungskompensierter Bestrahlungen erfordert ein vollständiges Bewegungskompensationssystem, vor allem um die Implementierung der Kompensationsvektoren zu überprüfen. Ein solches System wurde als Erweiterung eines existierenden Systems zur Anpassung der Strahlage (*3D-Online Motion Compensation* [Grö04]) aufgebaut. Die Erweiterung betraf die Ansteuerung, um Kompensationsparameter zu berücksichtigen, und die Bewegungserfassung, für die ein kalibriertes IR-Kamerasystem integriert wurde. Ziel der Erweiterung war nicht die technische Optimierung des Gesamtsystems. Daher ergeben sich unter anderem nicht zu vernachlässigende Latenzzeiten zwischen Bewegungserfassung und der eigentlichen Kompensation. Die Latenzzeiten wurden aus den experimentellen Daten bestimmt und in der Simulation berücksichtigt. Die Verzögerungen bei der Kompensation führen zu deutlichen Strukturen in den gemessenen Filmsignalen und erleichtern daher den Vergleich zwischen Rechnung und Experiment. Die Validierung der Dosisberechnung und Bestrahlungsplanung unter Bewegung sowie der unter Bewegungskompensation war erfolgreich.

Unter Verwendung der erweiterten Bestrahlungsplanung und klinischer Daten von Lungentumorpatienten wurden verschiedene Techniken zur Reduktion des Bewegungseinflusses verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass bewegungskompensierte, unterbrochene und mehrfache Bestrahlung sowie Bestrahlungen mit passiver Energiemodulation in Frage kommen, um die geplante Dosisbelegung des Zielvolumens zu gewährleisten. Bei Bewegungskompensation ist eine Korrektur der Vorbestrahlung notwendig, um Unterdosierungen zu vermeiden. Die anderen Techniken erfordern adäquate PTVs, deren Konstruktion den Einfluss von Dichteänderungen berücksichtigen muss. Im Vergleich zu Bewegungskompensation erhöht sich aufgrund des vergrößerten PTV die mittlere Lungendosis auf 115 % für unterbrochene Bestrahlung, auf 140 % für Mehrfachbestrahlung und auf bis zu 190 % für passive Energiemodulation. Bei Mehrfachbestrahlung und Bestrahlung mit passiver Energiemodulation weicht die nicht korrigierte Bewegung außerdem den Dosisgradienten zwischen Tumor und gesundem Gewebe auf. Unterbrochene Bestrahlung dauert bei 30 % der Atemperiode als Bestrahlungsfenster außerdem etwa 2,5-fach länger als Bestrahlung mittels Bewegungskompensation.

Das um Bewegungskompensation erweiterte Rasterscanverfahren hat das Potential auch atembewegte Tumore mit hoher Konformität zu bestrahlen. Bevor eine klinische Anwendung in Betracht kommt, sind jedoch noch einige Aspekte zu bearbeiten. Die Bestrahlungsplanung muss erweitert werden, um die Berechnung der biologisch wirksamen Dosis unter Bewegungskompensation zu ermöglichen. Für die technische Umsetzung ist eine vollständige Integration des Kompensationssystems notwendig, in deren Rahmen auch eine technische Optimierung stattfinden muss. Die Integration betrifft sowohl die einzelnen Komponenten des Bewegungskompensationssystems, als auch die Einbindung in das Kontroll- und Sicherheitssystem. Weitaus komplexer sind klinische Aspekte. Große Bedeutung haben dabei die Gültigkeit von 4D-CT und Transformationsvorschriften. Diese müssen vom Zeitpunkt der Datenaufnahme bis zur letzten Bestrahlung gültig sein. Gegebenenfalls muss eine wiederholte Datenaufnahme und damit auch Bestrahlungsplanung erfolgen. Um Bewegungskompensation weitestgehend ohne Verzögerungen durchführen zu können, ist voraussichtlich auch ein geeignetes Modell erforderlich, das die Tumortrajektorie im Sub-Sekundenbereich patientenspezifisch vorhersagen kann.

Anhang A

Transformationsparameter zwischen den Bewegungsphasen des 4D-CT

A.1 Berechnung der Transformationen

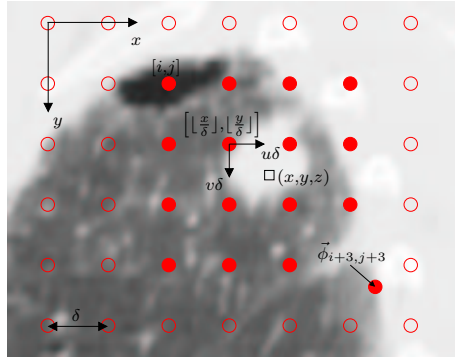
Die Transformationen zwischen zwei 4D-CT Phasen können im Allgemeinen nicht affin dargestellt werden, indem jeder 3D-Vektor (beispielsweise ein Voxelmittelpunkt) durch Multiplikation mit einer 4×4 Matrix (12 Freiheitsgrade, je 3 für Translation, Rotation, Skalierung und Scherung) transformiert wird. Nicht affine Transformationen werden auch nicht-rigide Transformationen genannt. Für die Beschreibung nicht-rigider Transformationen existieren diverse Möglichkeiten, ein Überblick ist in [Har93, Les99] gegeben. In den Simulationen wurde innerhalb des GTV eine rigide Transformation verwendet (nur Translation und Rotation). Die Berechnung rigider Transformationen ist analog zu der folgenden Beschreibung für nicht-rigide Transformationen. Parametrisierung und Durchführung der Transformation sind jedoch wesentlich einfacher, da eine 4×4 -Matrix mit nur sechs Parametern verwendet werden kann.

Die verwendeten Transformationen wurden von E. Rietzel mit dem `vtkCISG`-Paket von Hartkens et al. berechnet [Rie05b, Har93]. Die von Rietzel und Hartkens verwendeten Methoden werden im Folgenden zusammengefasst.

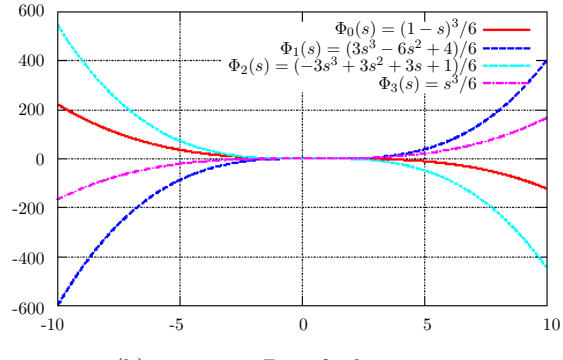
Für die Berechnung werden im Wesentlichen drei Komponenten benötigt: eine **Vergleichsgröße**, die den Unterschied zwischen den beiden 4D-CT-Phasen quantifiziert,¹ eine **Transformation**, die CTs ineinander überführt, und eine **Optimierungsroutine**, die die freien Parameter der Transformation so verändert, dass die Vergleichsgröße minimal wird. Für die Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere die Transformation und deren Visualisierung wichtig.

Die Transformation wird über ein zu Beginn regelmäßiges Gitter an Kontrollpunkten beschrieben (Gitterabstand $\approx 15\text{--}25\text{ mm}$), die jeweils über eine dreidimensionale Translation $\vec{\phi}$ verändert werden können ($3 \times N_{\text{Gitterpunkte}}$ freie Optimierungsparameter, siehe Abbildung A.1 a). Nicht-rigide Transformationen werden über **B-spline** Basisfunktionen Φ_i aus der Translation der nächsten Kontrollpunkte pro Raumrichtung berechnet (siehe Abbildung A.1). Da der Abstand der Kontrollpunkte zwischen 15 und 25 mm lag, haben Kontrollpunkte aus einem Volumen von mindestens $(45\text{ mm})^3$ Einfluss auf die Transformation eines Punktes. Dieser relativ weitreichende lokale Einfluss der Kontrollpunkte begründet auch, warum selbst bei Verwendung der nicht-rigiden Transformationen abrupte Wechsel (beispielsweise der Lunge-Brustkorb-Übergang) schlecht beschrieben werden können. Da das Interesse an einer richtig transformierten Lunge lag, fand die Optimierung der nicht-rigiden Transformationen nur auf Lungenvolumen und Mediastinum statt, demnach ist das Ergebnis einer Transformation auch nur dort gültig. Bei nicht-rigider Optimierung wird zunächst eine affine Transformation berechnet. Darauf aufbauend wird über das zu registrierende Volumen das Kontrollpunktgitter

¹Verwendet wurde in der Regel die Summe der quadrierten HU-Unterschiede aller Voxel.



(a) Kontrollpunktgitter (2D)



(b) B-spline Basisfunktionen

Abbildung A.1: Die Parametrisierung der nicht-rigiden Transformation findet über ein Gitter an Kontrollpunkten (Abstand $\delta \approx 15\text{--}25\text{ mm}$, rote Kreise) statt. (a) Auf die Transformation \vec{u} eines dreidimensionalen Punktes (x, y, z) hat die dreidimensionale Translation $\vec{\phi}$ von 16×4 unabhängigen Kontrollpunkten Einfluss (rote Punkte). (b) Pro Raumrichtung wird der Einfluss mittels Basisfunktionen Φ_i gewichtet:

$$\vec{u}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \Phi_l(u) \Phi_m(v) \Phi_n(w) \vec{\phi}_{i+l, j+m, k+n}$$

mit $i = \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor - 1$, $j = \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor - 1$, $k = \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor - 1$ und $u = \frac{x}{\delta} - \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor$, $v = \frac{y}{\delta} - \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor$, $w = \frac{z}{\delta} - \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor$ (nach [Har93]).

gelegt. Eine lokale Beschränkung affiner Transformationen ist nicht möglich. Daher werden bei Anwendung der resultierenden Gesamttransformation auch Volumenelemente außerhalb des zu registrierenden Volumens transformiert.

Ein Volumen wird anhand der B-spline Darstellung über lineare oder *nearest-neighbour* Interpolation transformiert. Falls nicht anders darauf hingewiesen wird, wurde für die Transformation der CT-Phasen oder Dosisvolumina lineare Interpolation verwendet. Ein Beispiel ist in Abbildung A.2 gezeigt.

A.2 Anwendung der Transformationen

Innerhalb der um Bewegung erweiterten Version von TRiP werden die Transformationsvorschriften zwischen den Bewegungsphasen eines 4D-CT verwendet, um die dreidimensionalen Dosisverteilungen in die Referenzphase und die anatomische Position der Bragg-Maxima des Referenzplans aus der Referenzphase $\mathfrak{CT}_{\text{ref}}$ in die anderen Bewegungsphasen \mathfrak{CT}_i zu transformieren. Für beide Methoden mussten die Bibliotheken des **vtkCISG**-Pakets erweitert werden. Auf die Erweiterungen und insbesondere deren Anbindung an TRiP wird im Folgenden eingegangen.

Transformation der Dosisverteilungen

Um Datenverteilungen mit bestehenden Transformationsvorschriften (**.dof**-Dateien) zu transformieren, existiert das Programm **vtktransformation**. CT- und Dosisverteilungen liegen in TRiP als Datenwürfel vor (**.ctx** beziehungsweise **.dos**), jeweils mit einer zugehörigen Header-Datei (**.hed**), aus der Anzahl, Größe und Datenart der Voxel hervorgehen. **vtkCISG** kann auf

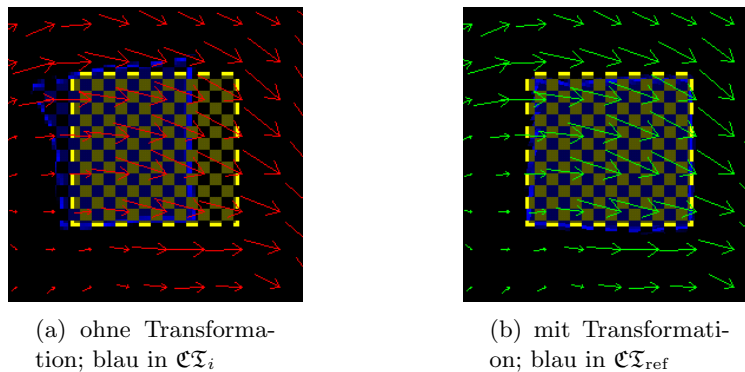


Abbildung A.2: Beispiel einer nicht-rigiden Transformation. Schachbrettartig überlagert sind in einer Schicht der Datensätze die \mathcal{CT}_{ref} -Phase (gelb) und eine der \mathcal{CT}_i (blau). Die Volumen sind Quader deren Randvoxel einen dreifach höheren Wert haben als die restlichen Voxel, so dass Deformationen gut erkennbar sind. In (a) ist die nicht transformierte \mathcal{CT}_i gezeigt. Rot überlagert sind die notwendigen Translationen von \mathcal{CT}_i nach \mathcal{CT}_{ref} . In (b) ist das Volumen in der \mathcal{CT}_{ref} gezeigt. Die Übereinstimmung zur Referenz (blau) ist gut. Grün überlagert ist die erfolgte Translation. Die überlagerten Vektoren sind eine zweidimensionale Visualisierung der notwendigen Transformation und nicht die Kontrollpunktverschiebung.

Dateien unter anderem im *Mayo Analyze*-Format² zugreifen, welches bis auf die Header-Datei dem in TRiP verwendeten Dateiformat entspricht. Die zuständige Routine `CISGFile` konnte daher verhältnismäßig einfach um Im- und Export von TRiP-Volumendaten erweitert werden, da sich der Vorgang auf die Interpretation der `.hed`-Dateien beschränkte.

Die Anbindung an TRiP erfolgte anhand des in TRiP integrierten `shell`-Kommandos über `ssh`, da `vtkCISG` unter Linux installiert wurde.³ Bei Transformation einer Dosisverteilung ist es selbst bei Verwendung von `float`-Genauigkeit⁴ sinnvoll, die absolute Dosis zu skalieren (Faktor 10^4 – 10^6), um die Genauigkeit zu erhöhen. Zur Anpassung der Koordinatensysteme von Transformationsvorschrift und TRiP war es außerdem notwendig, die Daten vor und nach der Transformation (in mehreren Richtungen) zu spiegeln.

Für die Transformation des gesamten Volumens waren zwei Transformationen notwendig. Erstens musste die rigide Transformation angewendet werden, um das GTV zu transformieren. Für die Transformation der Lungen und des Mediastinums wurde zweitens die nicht-rigide Transformation berechnet. Die beiden nur eingeschränkt gültigen Dosisdatensätze wurden entsprechend kombiniert, um einen vollständig gültigen Datensatz zu erhalten.

Handelt es sich um reine Translationen kann die Transformation auch innerhalb von TRiP stattfinden. Dazu wurde eine neue Funktion implementiert (`cubemove`), die basierend auf linearer Interpolation einen dreidimensionalen Datensatz transformiert. Diese Funktion wird unter anderem bei der Berechnung von Filmsignalen verwendet, da Filme nur rein lateral bewegt werden können.

²<http://www.mayo.edu/bir/PDF/ANALYZE75.pdf>

³Um in TRiP weiterhin `.exec`-Scripte verwenden zu können, wurde zur Vermeidung der Passwortabfrage ein öffentlich/privates Schlüsselpaar verwendet.

⁴`double`-Präzision wird von `vtkCISG` nicht unterstützt.

Transformation einzelner Bragg-Maxima Positionen

Um die Lage der Bragg-Maxima Positionen aus der $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ in die \mathcal{CT}_i zu transformieren, wird auch auf die berechneten Transformationsvorschriften zugegriffen. Handelt es sich um reine Translationen, ist der Schritt trivial und findet in TRiP statt. Bei Patientendaten sind die Transformationen im Allgemeinen nicht-rigide. Für die Bestimmung der Lage eines Voxels in \mathcal{CT}_i wird derzeit ein für diesen Zweck implementiertes, auf den Bibliotheken von `vtkCISG` basierendes Programm benutzt (`vtktransformpoint`), welches mit TRiP über eine TCP/IP Schnittstelle kommuniziert. `vtktransformpoint` liest dafür die Transformationsvorschriften in alle \mathcal{CT}_i ein. Von TRiP gesendet werden die Lage des Voxels in $\mathcal{CT}_{\text{ref}}$ und die gewünschte CT-Phase i , zurückgegeben wird nach der Transformation die Lage in \mathcal{CT}_i .

Anhang B

Technische Details der Datenaufnahme

Für die Auswertung aller Messungen und für die Durchführung von bewegungskompensierten Experimenten war die Messung einiger Parameter erforderlich. Dieses Kapitel beschreibt die Details von experimenteller Durchführung und Auswertung. Da Aufbau und Auswertung von Experimenten mit Bewegungskompensation die Experimente ohne Bewegungskorrektur beinhalten, wird auf letztere nicht konkret eingegangen.

Für die Simulation des Bestrahlungsvorgangs mussten die **Trajektorie der Zielbewegung** und die **Fluenzverteilung** zeitlich aufgelöst gemessen werden. Um die Daten in der Simulation verwenden zu können, war eine **zeitliche Korrelation** erforderlich. Zur Anwendung der Transformationsparameter wurde außerdem die **Nummer des aktuell bestrahlten Rasterpunktes** des Bestrahlungsplans benötigt. Auf die einzelnen Methoden wird in den folgenden Abschnitten detailliert eingegangen.

B.1 Trajektorie der Zielbewegung

In den bisherigen Experimenten wurden Filme als Detektor verwendet, die an einem Filmhalter mit Hilfe eines Schlittens periodisch bewegt wurden. Die Messung der Filmbewegung erfolgte durch ein kalibriertes Kamerasystem. Messobjekt war eine am Schlitten befestigte Infrarot-Leuchtdiode. Die Kamera¹ ist mit einem monochromen CCD-Sensor bestückt (1024×768 Pixel, 10 bit) und kann über das **Camera-Link** Protokoll und einen *Framegrabber*² per PC mit bis zu 40 fps ausgelesen werden. Ansteuerung und Datenanalyse erfolgte über **LabView**³ unter **Microsoft Windows XP** und das in **LabView** integrierbare Paket **IMAQ Vision**. Als Objektiv wurde ein Zoom-Objektiv (Brennweite 12.5–75 mm) verwendet, auf das ein IR-Transmissionsfilter montiert werden kann.

B.1.1 Kalibrierung

Um die Position der Leuchtdiode orts aufgelöst zu erhalten, muss die Kamera kalibriert werden, das heißt eine Umrechnung des pixelierten Bilds in Laborkoordinaten erfolgen. Eine übliche und in **IMAQ-Vision** integrierte Methode ist die Verwendung eines regelmäßigen Punktrasters. Das Raster wird (ohne Verwendung des IR-Filters) von der Kamera erfasst (siehe Abbildung B.1). Der definierte Abstand der Mittelpunkte ist der erste Schritt der Kalibrierung, da somit in senkrechter und horizontaler Richtung die Umrechnung zwischen Pixeln und Laborgeometrie möglich ist. Die Kalibrierung erfolgt bezüglich eines zuvor definierten Ursprungs und innerhalb einer *region-of-interest* (ROI). Als Ursprung wurde die Position der im Isozentrum ausgerichteten IR-Leuchtdiode gemessen; die dazu notwendigen Schritte

¹SVS204MFCL, SVS-Vistek GmbH, Seefeld

²PCI-1428, National Instruments Germany GmbH, München

³National Instruments Germany GmbH, München

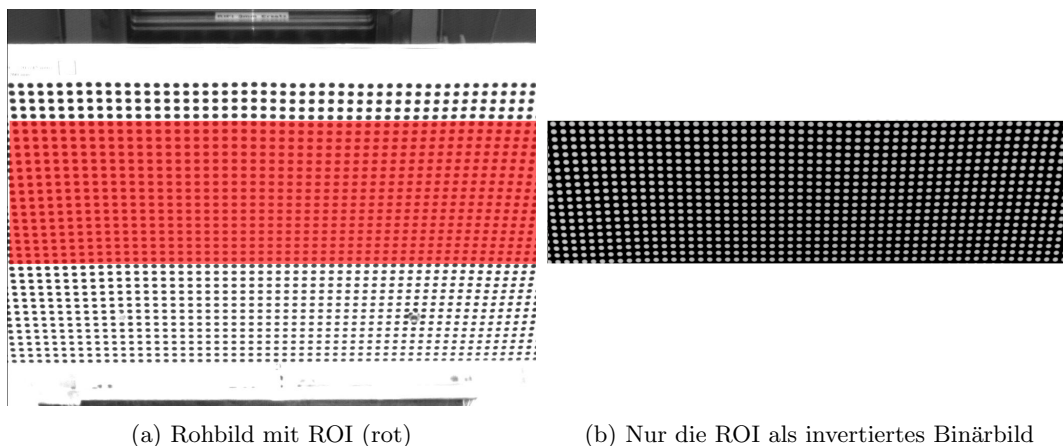


Abbildung B.1: Für die Kalibrierung des Kamerasystems wird ein regelmäßiges Raster aus Kreisen verwendet. Basierend auf dem Rohbild (a) wird eine ROI (rot) definiert, die alle Bewegungszustände der bewegten LED beinhalten muss. Die Kalibrierung findet nur innerhalb dieser ROI statt, da bei der Bewegungsverfolgung auch nur dieser Bildbereich zum PC übertragen und ausgewertet wird. Basis des Kalibrieralgorithmus ist ein Binärbild der ROI (b): Über den bekannten Abstand der Kreismittelpunkte und die Verformung von Raster und Kreisform können die Pixel in Laborkoordinaten übersetzt werden.

werden im nächsten Abschnitt beschrieben. Die Definition einer ROI beschleunigt die Positionsmessung, ohne dass Nachteile in Kauf genommen werden. Sie wird so definiert, dass alle Bewegungszustände der Leuchtdiode erfasst werden können. Die Beschleunigung geschieht dadurch, dass erstens nur die Grauwerte der Pixel innerhalb der ROI zum Rechner übertragen werden und zweitens das softwaretechnisch zu analysierende Bild kleiner wird, was alle mit der Pixelzahl skalierenden Prozesse (wie beispielsweise Mustersuche) beschleunigt.

Zusätzlich zum Abstand der Kreismittelpunkte kann über die Lage und Verzerrung der kreisrunden Punkte auf perspektivische Einflüsse und optische Abbildungsfehler korrigiert werden. Insbesondere perspektivische Fehler lassen sich nicht vermeiden, da die Kamera nicht im Lot der Kalibrierebene positioniert werden kann. Diese Richtung entspricht der Primärstrahlrichtung, so dass Strahlenschäden an der Kamera noch wahrscheinlicher wären. Die in Abbildung B.1 gezeigte Geometrie stammt von der Messung der Keilbewegungen. Da die Kamera die Keile und demnach auch das Kalibrierraster von schräg oben betrachtet, treten perspektivische Fehler auf, die durch den Kalibrieralgorithmus korrigiert werden.

B.1.2 Positionsmessung

Um die kalibrierte Position der Leuchtdiode zu bestimmen, wurde das mit IR-Filter gemessene Grauwertbild zunächst in ein binäres (schwarz-weißes) Bild umgewandelt (Abbildung B.2). Dazu wird ein Grauwertfenster definiert, innerhalb dessen alle Pixel auf schwarz und außerhalb dessen alle Pixel auf weiß gesetzt werden. Die eigentliche Positionsmessung erfolgte über eine Funktion, die im binären Bild nach Blobs sucht und den Mittelpunkt des einhüllenden Rechtecks (roter Rahmen in Abbildung B.2c) bestimmt. Diese zweidimensionale Position wurde mit dem Zeitstempel des in **LabView** integrierten Millisekundenzählers in eine Datei protokolliert.

Um die Genauigkeit der Positionsmessung zu überprüfen, wurden Experimente durchgeführt, bei denen unter verschiedenen Abständen (bis 2500 mm) und Winkeln (bis 45°)

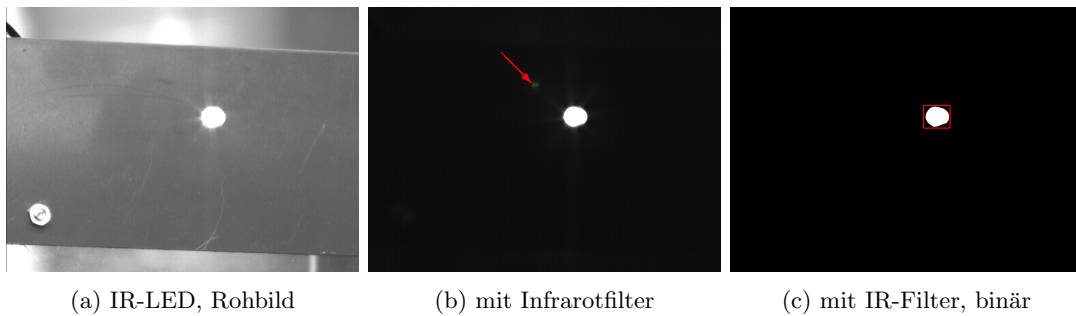


Abbildung B.2: Zur Messung der Filmbewegung wird eine an den Schlitten montierte Infrarot-Leuchtdiode verwendet. Gezeigt ist das Rohbild ohne Anwendung des Infrarotfilters (a), das Bild bei Anwendung des Filters (b), das bereits ohne Bildbearbeitungsschritte annähernd binär ist. Bild (b) wird in das Binärbild (c) umgewandelt, indem ein Bereich der Grauwerte auf „weiß“ und der Rest auf „schwarz“ gesetzt wird. Die Leuchtdiode ist dann ohne Artefakte (Pfeil in (b)) über eine Teilchenerkennung detektierbar (roter Rahmen). Als Position wird der Mittelpunkt des Rahmens verwendet.

zwischen Lot der Kalibrierebene und Strahlengang die Abweichung zwischen der kamerabasierten und der Messung durch einen Messwertgeber (Präzision $20\,\mu\text{m}$ [Web00]) bestimmt wurde. Sie lag bei der in den Experimenten verwendeten Geometrie unter $0.3\,\text{mm}$.

B.2 Fluenzverteilung

Die Simulation erfordert zur Berechnung des Bestrahlungsfortschritts die Fluenzverteilung der Bestrahlung, da diese auch im Kontrollsystem verwendet wird, um die Geschwindigkeit des intensitätsgesteuerten Rasterscanners zu kontrollieren. Zur Steuerung der Bestrahlung erfolgt die Intensitätsmessung alle $12.5\,\mu\text{s}$ in großflächigen Ionisationskammern, der gemessene Strom wird vorverstärkt und im Kontrollsystem (IMS-Modul) mit 12 bit digitalisiert. Um Beginn und Ende einer Extraktion zu detektieren, wird in Spillpausen der Dunkelstrom gemessen. Zur Diskriminierung der tatsächlichen Bestrahlung ist im Bestrahlungsplan (.sam Datei) basierend auf diesem Dunkelstrom und der verwendeten Intensitätsstufe eine Schwelle festgelegt, oberhalb derer „Strahl-an“ definiert ist.

Diese Diskriminierung findet in der Software des Kontrollsystems statt, auf die ein Zugriff nicht möglich ist, weil der Speicher der Kontrollsystemrechner nicht ausreicht, um die anfallende Datenmenge zu sichern [Ott04]. Das Signal ist als visuelles Kontrollsignal (für das Oszilloskop in der Bedienkonsole des TKR) zwar verfügbar und wurde mittels eines Speicheroszilloskops⁴ auch mit Millisekundenauflösung und 8 bit vertikaler Auflösung gemessen, es eignet sich jedoch nicht als Berechnungsgrundlage des Bestrahlungsfortschritts. Der Grund liegt in dem zu großen Untergrundrauschen, welches höher ist als die zur Diskriminierung festgelegte Schwelle (innerhalb des Kontrollsystems beträgt das Signalauschen etwa $60/4096 \approx 1.5\%$ in der durch das Oszilloskop gemessenen Digitalisierung $\approx 4\%$).

Als Alternative wurde daher der Zeitpunkt des Wechsels zwischen Bestrahlungspunkten gemessen, der vom Kontrollsystem in Form eines TTL-Pulses signalisiert wird. Die Detektorbewegung ist während der Bestrahlung eines Punktes aufgrund der Bestrahlungsdauer von $< 10\,\text{ms}$ vernachlässigbar. Da die Bestrahlung eines Punktes durch Spillwechsel unterbrochen

⁴Waverunner 6030A, LeCroy, Heidelberg

sein kann, und da eine zeitliche Synchronisation mit der Messung der Detektortrajektorie erforderlich ist, wurden zusätzlich die vom Kontrollsystem generierten TTL-Pulse zu Beginn einer Extraktion (Event 46), zum Ende der Extraktion (Event 51) und zum Ende einer Isoenergieschicht (Event EOP) gemessen.

Die Messung erfolgte im **Multi-Branch-System**⁵, das auf **LynxOS** basiert. Es wurde auf einem **CVC**⁶ betrieben, einem auf dem Motorola 68030 Prozessor basierenden *front-end* Computer in Form eines **CAMAC** Einschubs. Die genannten TTL-Signale und ein generiertes 10 μ s Zeitsignal wurden jeweils in einem Kanal eines *Scalers*⁷ gezählt. Über ein GSI Trigger-Modul, das für MBS notwendig ist, wurden die eintreffenden TTL-Signale so kombiniert, dass das MBS bei jedem Signal die Kanäle des Zählers ausliest und über TCP/IP per *remote file input/output* (RFIO) sichert. Die für MBS benötigte `f.user.c` basierte auf einer Version von D. Schardt. Gesteuert wurde MBS über `telnet` vom TKR aus.

B.3 Zeitliche Synchronisation

Innerhalb der Simulation müssen Bestrahlungszeit der einzelnen Rasterpunkte und die Trajektorie der Filmbewegung zeitlich synchronisiert sein. Da die Messungen auf zwei unabhängigen Rechnern stattgefunden haben und jeweils nur relative Zeiten gemessen wurden, ist eine Synchronisation notwendig. Diese erfolgte anhand von Start und Ende der Extraktionen. In MBS liegt dieses Signal vor, um über Spillgrenzen hinaus bestrahlte Punkte zu detektieren, innerhalb **LabView** wurde die Messung durch eine digitale IO-Karte⁸ realisiert. Ein weiterer Kanal der DIO-Karte wurde verwendet, um den Motor zur Filmbewegung zu starten, was eine definierte Anfangsphase der Bewegung ermöglicht. Da der Rechner zur Datenaufnahme im CaveM stehen muss, erfolgte dessen Steuerung über eine *Remote Desktop* Verbindung vom TKR aus.

B.4 Erweiterungen für Bewegungskompensation

Die in den letzten Abschnitten genannten Messungen erlauben die Simulation von Bestrahlungen ohne Bewegungskorrektur und bilden die Basis für bewegungskompensierte Bestrahlungen. Für letztere ist außer der vorliegenden Filmbewegungstrajektorie die Messung des Bestrahlungsfortschritts (Punktwechsel) und die Kommunikation mit dem 3D-OMC-System für die eigentliche Durchführung der Kompensation notwendig.

B.4.1 Details der Ansteuerung des 3D-OMC Systems

Die Soft- und Hardware für die Ansteuerung des 3D-OMC-Systems wurde von Grözingen entwickelt und getestet [Grö04]. Da die Verifikation von lateraler und longitudinaler Kompensation unabhängig voneinander erfolgte und zum damaligen Zeitpunkt noch keine Bestrahlungsplanung mit 4D-CT-Basis und Berechnung von Kompensationsvektoren vorlag, musste die Ansteuerungssoftware erweitert werden.

Die Software zur Steuerung der lateralen Kompensation über den Rasterscanner läuft auf der `e7_7`, da die Positionskorrektur über definierte Speicherbereiche mit der Software der

⁵GSI Entwicklung, <http://www-wnt.gsi.de/daq>, Ansprechpartner: N.Kurz@gsi.de

⁶GSI Entwicklung, Ansprechpartner: J.Hoffmann@gsi.de

⁷Modell S12, Joerger Enterprises Inc., East Northport, NY, USA

⁸PCI-6527, National Instruments Germany GmbH, München

Scanmagnete (`sams_1f.c` auf **SAMS**) kommuniziert. Der Datenaustausch kann über TCP/IP oder über eine Erweiterung des VME-Bus mittels CAMAC erfolgen. Dabei wird ein CVC als Kontrollrechner eines CAMAC-*crates* im *slave-mode* betrieben, so dass über *memory-mapping* direkt aus dem auf der `e7_7` laufenden C-Programm mit CNAF-Befehlen alle Module des *crates* ausgelesen werden können.

Die Steuerung des Keilantriebs für die longitudinale Kompensation erfolgt über LabView. Verwendet werden muss ein älterer Rechner unter MS Windows 95, da die Hardware zur Steuerung der Schrittmotore über eine ISA-Steckkarte erfolgt. Der Datenaustausch findet hier über TCP/IP statt.

B.4.2 Erweiterung der Ansteuerung

Für die Einbindung der Kompensationsparameter-Wertetabelle und der Messung des Bestrahlungsfortschritts wurden zwei Möglichkeiten getestet, wobei dem die Wertetabelle verwaltenden Rechner jeweils eine zentrale Bedeutung zukommt. Auf diesem Rechner fließen die Informationen zusammen und werden nach Bestimmung der Transformationsparameter auf die Kompensationssysteme verteilt.

Datenknoten auf der `e7_7`

Die Transformationsparameter-Wertetabelle wird eingelesen, was aufgrund des limitierten Speicherbedarfs bei großen Bestrahlungsplänen in Kombination mit vielen Bewegungsphasen bereits zu Problemen führt. Die Bewegungstrajektorie wird durch das externe Kamerasystem gemessen und über TCP/IP empfangen. Anhand der Amplitude wird über das in Abbildung 2.1 gezeigte Schema die aktive Bewegungsphase bestimmt. Zur Messung der aktuell betrachteten Punktnummer wird ein *scaler*⁹ im CAMAC-*crate* verwendet, der über den erweiterten VME-Bus ausgelesen werden kann. Anhand Bewegungsphase und Punktnummer wird aus der Wertetabelle der gültige Kompensationsvektor bestimmt. Die laterale Korrektur kann über den Speicherbereich im gleichen Programm erfolgen (alternativ zum vorberechneten Kompensationsvektor kann auch die vom Kamerasystem gemessene Position zur Kompensation verwendet werden). Die longitudinale Kompensation und die horizontale Strahlposition (für die Mitbewegung der Keile, um in der Mitte der aktiven Zone zu bleiben) werden über TCP/IP an die Keilsystemsteuerung übertragen. Nachteil dieser Variante ist die sequentielle Ansteuerung der beiden Kompensationssysteme, da die schnelle laterale Kompensation (Ansteuerung über Speicherbereich, Korrektur elektromagnetisch) vor der langsameren longitudinalen Kompensation (Übertragung per TCP/IP, mechanisches System) erfolgt.

Datenknoten im Kamerasystem

Alternativ können die Informationen im LabView-Programm des Kamerasystems verwaltet werden, was die gewählte Methode der in Abschnitt 3.4 beschriebenen Experimente war. Die Haupterweiterung liegt dabei in der Messung des Bestrahlungsfortschritts. Dazu wurde eine Zähler-Messkarte verwendet,¹⁰ um die vom Kontrollsystem generierten TTL-Pulse am Ende einer Punktbestrahlung zu zählen. Die Bestimmung des gültigen Kompensationsvektors erfolgte wie in der ersten Alternative. Für die Kommunikation mit den Kompensationssystemen wurde jeweils das TCP/IP-Protokoll benutzt. Als Sollwert zur Mitbewegung des Keilschwerpunkts wurde die gemessene Filmposition verwendet. Bei den durchgeführten Experimenten war es möglich, die gemessene Filmposition als Sollwert zur Mitbewegung des Keilschwerpunkts zu verwenden, da die horizontale Ausdehnung des bestrahlten Feldes geringer war als

⁹Modell S12, Joerger Enterprises Inc., East Northport, NY, USA

¹⁰PCI-MIO-16E-4, National Instruments Germany GmbH, München

die Breite der Überlappungszone. Im allgemeinen Fall müsste das Konzept erweitert werden, in dem beispielsweise die horizontale Strahlsollposition in der Wertetabelle aufgenommen und zur Korrektur verwendet wird. Im Vergleich zum Datenknoten auf der e7_7 liegt der Vorteil dieser Methode in der parallelen Kommunikation mit den Korrektursystemen.

B.5 Messung einer Gradationskurve

Eine Gradationskurve beschreibt die in einem Radiographiefilm hervorgerufene Schwärzung S in Abhängigkeit von der applizierten Fluenz F , beziehungsweise der Dosis D . Die Reaktion folgt einem sigmoiden Verlauf und kann analytisch über

$$\frac{S}{S_0} = 1 - e^{-\sigma F} = 1 - e^{-mD}$$

beschrieben werden, wobei σ der Aktivierungsquerschnitt und S_0 die Sättigungsschwärzung sind. S setzt sich aus $\tilde{S} - S_{\text{GS}}$ zusammen, wobei \tilde{S} die absolut gemessene Schwärzung und S_{GS} die Schwärzung des Filmgrundscheilers parametrisiert. Der Parameter m hat die Dimension Gy^{-1} und berechnet sich für Schwerionen nach [Bat00, S.83] durch

$$m = \frac{\sigma[\text{cm}^2]}{1.6 \cdot 10^{-9}} \frac{\rho[\text{g cm}^{-3}]}{\text{LET}[\text{keV } \mu\text{m}^{-1}]} \Big|_{\text{AgBr}}$$

wobei LET der Lineare Energietransfer und ρ die Dichte von AgBr (Silberbromid) sind.

Für die experimentelle Bestimmung des Verlaufs der Gradationskurve werden mit der gewünschten Primärenergie mehrere Felder (Größe $\approx 4 \times 4 \text{ cm}^2$, um homogene Schwärzungen zu erreichen) mit bis zur Sättigung des Films aufsteigenden Intensitäten bestrahlt (Intensitätskeil). Abbildung B.3 a zeigt die gemessene Schwärzung von je einem Intensitätskeil für $E = 100$ und $E = 300 \text{ MeV/u}$. Die Schwärzungen der Felder \tilde{S} und des Grundscheilers S_{GS} werden über einen Densitometer gemessen. In Abbildung B.3 b ist S als Gradationskurve in Abhängigkeit von der Fluenz aufgetragen. σ beziehungsweise m und die Sättigungsschwärzung S_0 der Gradationskurve ergeben sich durch Anpassung an die Funktionsvorschrift.

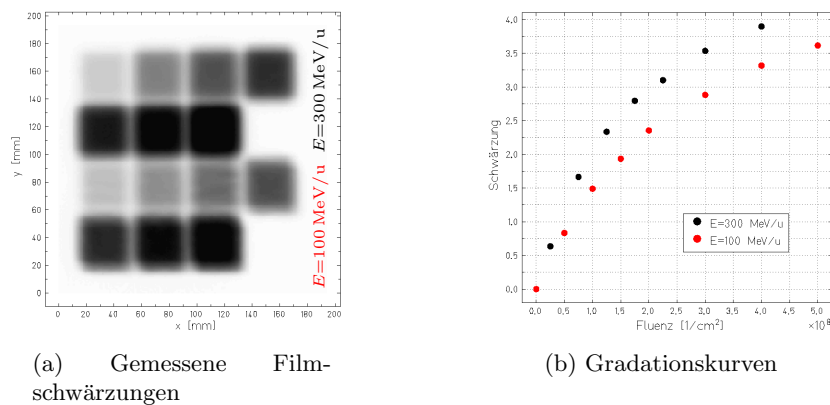


Abbildung B.3: Die notwendigen Schritte zur Bestimmung der Parameter einer Gradationskurve. (a) Gezeigt ist die experimentell bestimmte Filmschwärzung von zwei Intensitätskeilen. Pro Keil nimmt die Fluenz von Feld zu Feld zu und soll bis zur Sättigung des Films reichen. In (b) ist die grundscheilierbereinigte Schwärzung $\tilde{S} - S_{\text{GS}}$ in Abhängigkeit von Energie und Fluenz F aufgetragen.

Anhang C

Zusatzdaten vom Vergleich der Bestrahlungstechniken

C.1 Details der rigiden Transformation

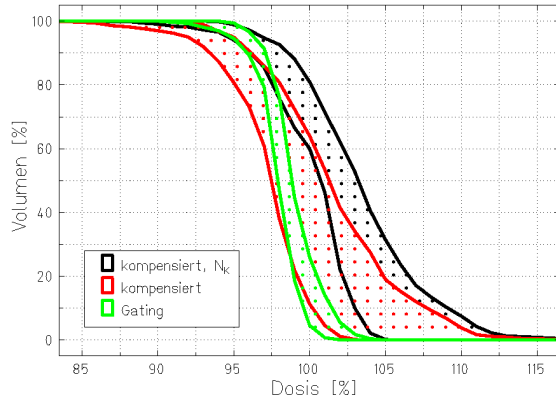
Tabelle C.1 enthält die jeweils sechs Parameter der rigiden Transformationen zwischen den 4D-CT-Phasen aller in Kapitel 4 verwendeten Patientendatensätze. Vor Anwendung der Transformation mit `vtktransformation` muss der Datensatz in y - und z -Achsenrichtung gespiegelt werden. Außerdem sollte eine Skalierung um etwa 10^6 stattfinden, um die numerische Genauigkeit der Transformation zu gewährleisten. Die Transformationen wurden unter Anleitung von E. Rietzel mit `vtkareg` unter Zulassung rigider Freiheitsgrade berechnet. Zieldatensatz war die 5. 4D-CT Bewegungsphase, wobei alle Volumenanteile außer dem GTV₅ ausmaskiert waren, um deren Einfluss zu verhindern. Die Daten beziehen sich demnach auf die Transformation von \mathfrak{CT}_i in \mathfrak{CT}_5 und sind **nur innerhalb** des GTV₅ gültig.

Tabelle C.1: Rigide Transformationen der Patientendatensätze aus Kapitel 4.

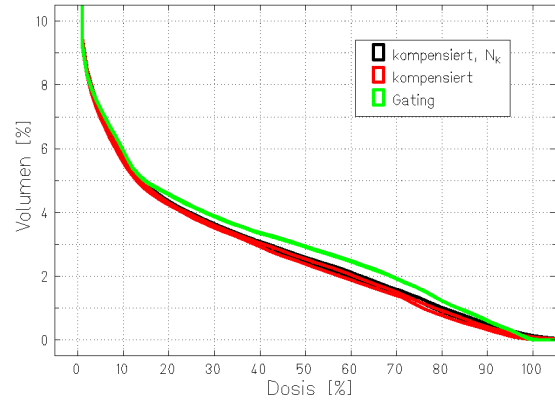
Datensatz	Phase	T_x	T_y	T_z	R_x	R_y	R_z
Patient _A	0	0.5	0.5	-2.2	1.2	0.0	-4.0
	1	0.8	-0.2	-2.0	2.0	0.0	-1.0
	2	0.2	2.0	-1.5	3.0	0.0	-1.0
	3	0.0	0.2	0.0	-0.8	0.0	0.0
	4	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	6	-0.2	0.0	0.5	-0.5	0.0	-2.0
	7	0.0	-1.0	0.5	2.0	0.0	0.0
	8	0.2	0.0	-0.5	2.2	0.0	-3.0
	9	0.5	-2.2	-1.2	1.2	0.0	-2.0
Patient _B	0	0.2	-0.2	-6.0	1.8	-0.5	0.0
	1	0.0	0.5	-5.5	1.0	0.2	0.8
	2	0.5	0.0	-2.0	0.5	0.5	0.0
	3	0.5	-0.2	-1.0	0.0	0.0	-0.5
	4	0.0	0.2	-0.5	-0.2	-0.2	0.0
	6	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.2	0.0
	7	0.0	0.0	-1.0	0.2	-0.5	-0.2
	8	-0.2	-0.5	-1.8	1.5	-0.8	0.0
	9	0.2	-0.5	-4.2	2.5	-0.5	0.0
Patient _C	0	10.0	1.2	0.8	-0.5	-5.5	-7.2
	1	8.0	0.0	1.0	-0.2	-5.2	-9.0
	2	3.5	0.0	-0.5	0.0	-0.8	-6.5
	3	2.5	0.0	2.0	-1.5	-2.5	-3.0

Fortsetzung Tabelle C.1							
Datensatz	Phase	T_x	T_y	T_z	R_x	R_y	R_z
Patient _D	4	2.8	2.0	2.8	-4.5	-0.2	3.0
	6	0.5	0.0	-1.8	-0.5	1.5	0.8
	7	4.2	1.0	0.0	0.0	-2.0	2.0
	8	7.5	-2.0	-1.2	2.0	-1.5	-9.8
	9	9.5	0.0	-1.0	-1.0	-3.0	-7.5
	0	3.2	-0.2	-0.8	1.2	4.0	0.0
	1	3.0	0.2	-2.0	0.0	3.0	0.0
	2	2.5	2.0	-0.5	1.2	2.0	0.0
	3	2.2	1.8	-3.2	-0.8	0.0	0.0
	4	1.2	1.5	-1.0	-0.2	0.0	0.0
	6	0.0	-2.0	0.0	0.5	0.0	0.0
	7	0.0	-2.5	3.8	-0.2	4.0	0.0
	8	2.2	-1.2	-1.0	1.8	2.2	0.0
	9	2.5	-1.5	-1.0	-0.8	4.0	0.0
	0	0.5	-3.5	1.0	-2.2	-4.0	0.0
Patient _E	1	-2.0	1.0	-2.0	0.8	0.0	0.0
	2	-1.0	0.0	-0.8	-1.8	0.0	0.0
	3	0.0	-1.0	-0.5	-2.5	0.0	0.0
	4	0.0	0.0	0.0	-0.8	0.2	0.0
	6	-0.2	-1.0	-0.5	-0.8	0.0	0.0
	7	-1.0	0.0	-1.0	1.8	0.0	0.0
	8	1.5	-4.5	1.8	-3.5	-3.8	0.0
	9	0.8	-3.5	1.2	-1.5	-4.0	0.0

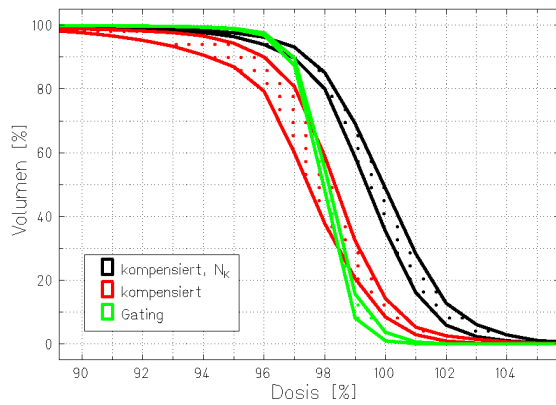
C.2 Die einhüllenden Dosis-Volumen-Histogramme für alle Patientendatensätze



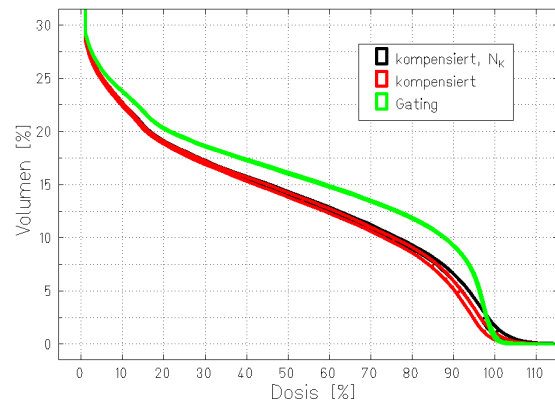
(a) Patient A, $\text{GTV}_{\text{Ref.}=5}$



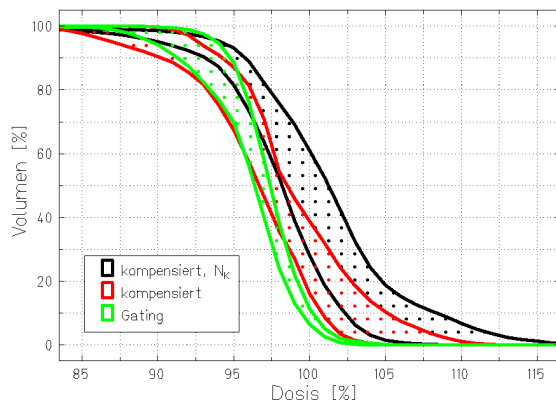
(b) Patient A, ipsilaterale Lunge-GTV₅



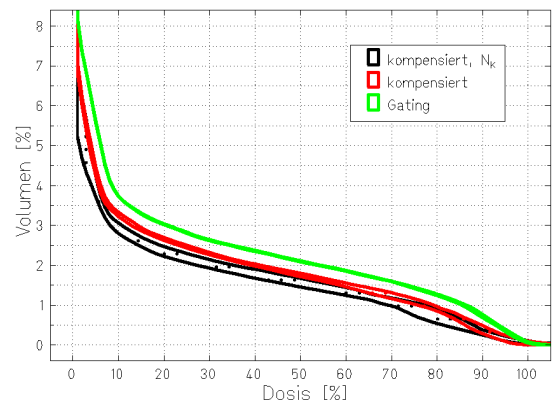
(c) Patient B, $\text{GTV}_{\text{Ref.}=5}$



(d) Patient B, ipsilaterale Lunge-GTV₅

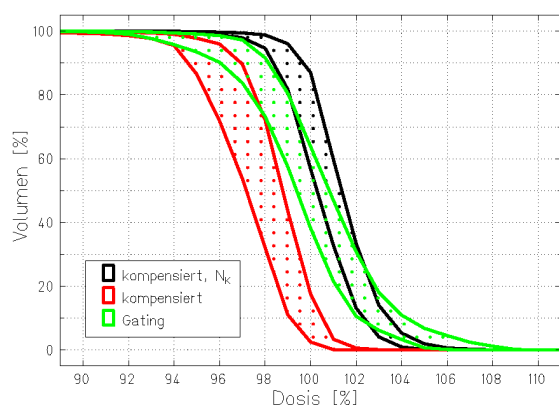


(e) Patient C, $\text{GTV}_{\text{Ref.}=5}$

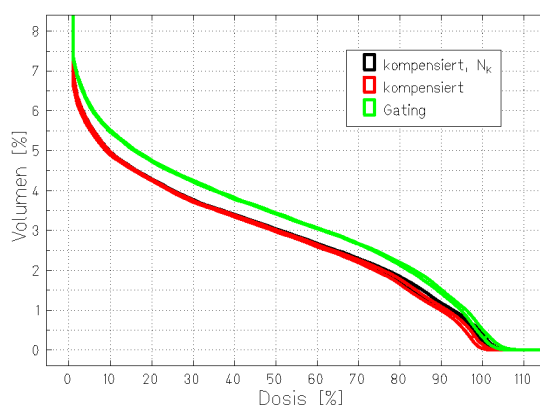


(f) Patient C, ipsilaterale Lunge-GTV₅

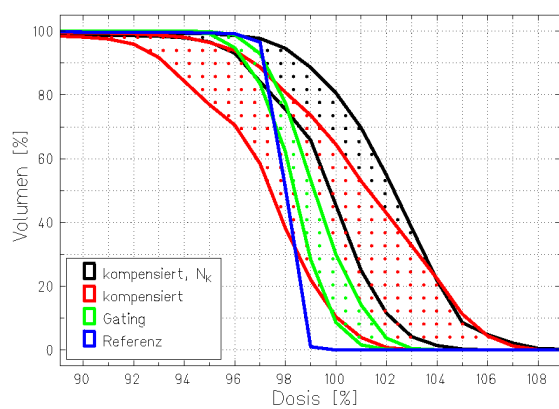
Abbildung C.1: Die einhüllenden DVHs für bewegungskompensierte und unterbrochene Bestrahlung. Gezeigt ist jeweils die Einhüllende aller zwölf Einzel-DVHs einer Bestrahlungstechnik für alle Patientendatensätze. Pro Patient sind die DVHs für das GTV₅ und die ipsilaterale Lunge ohne GTV₅ gezeigt.



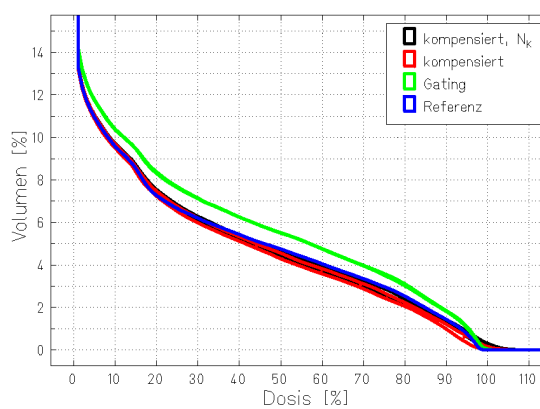
(g) Patient_D, GTV_{Ref.=5}



(h) Patient_D, ipsilaterale Lunge-GTV₅

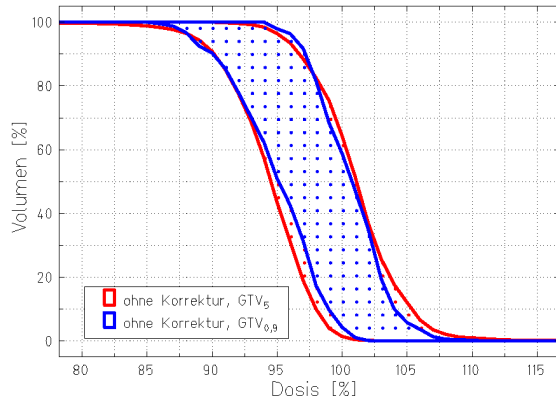


(i) Patient_E, GTV_{Ref.=5}

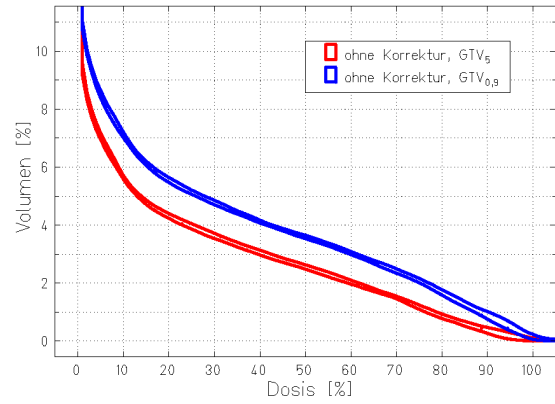


(j) Patient_E, ipsilaterale Lunge-GTV₅

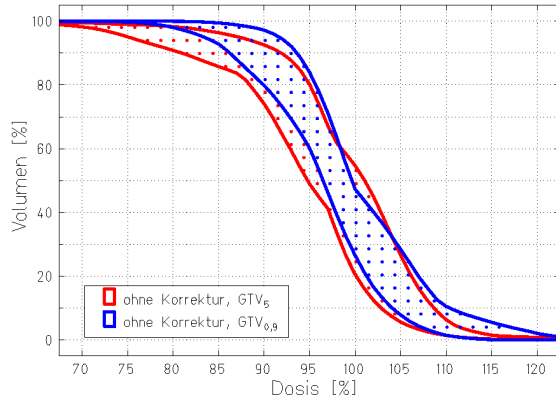
Abbildung C.1: Fortsetzung



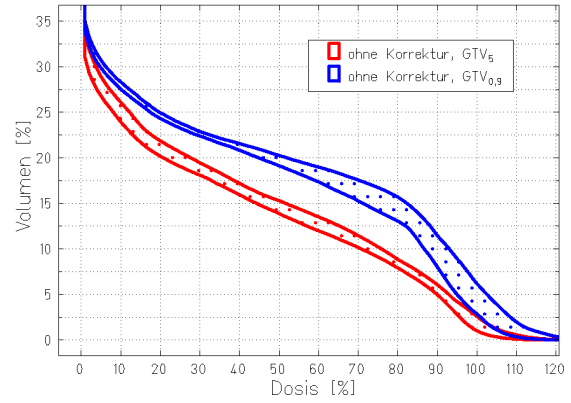
(a) Patient A, $GTV_{Ref.}=5$



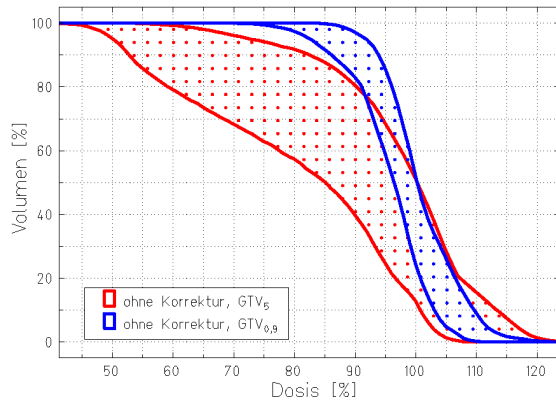
(b) Patient A, ipsilaterale Lunge-GTV₅



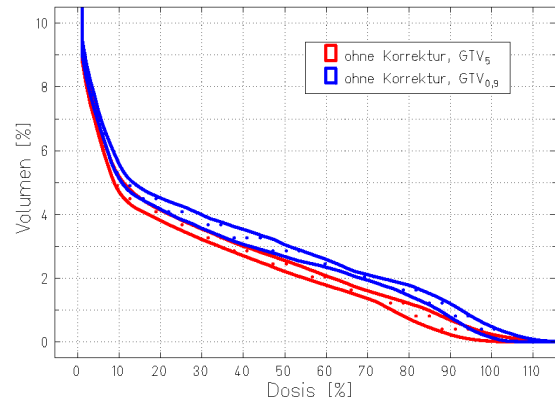
(c) Patient B, $GTV_{Ref.}=5$



(d) Patient B, ipsilaterale Lunge-GTV₅

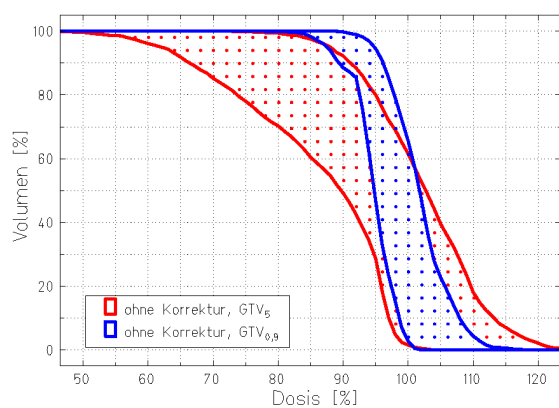


(e) Patient C, $GTV_{Ref.}=5$

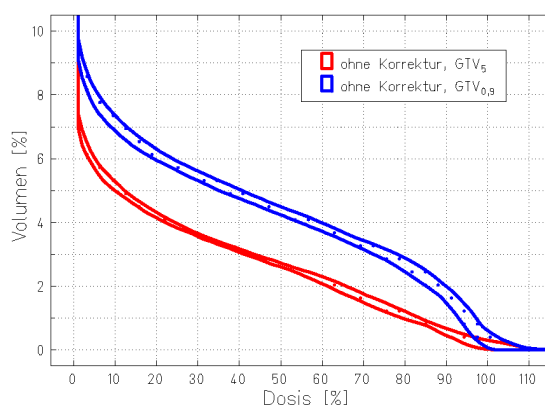


(f) Patient C, ipsilaterale Lunge-GTV₅

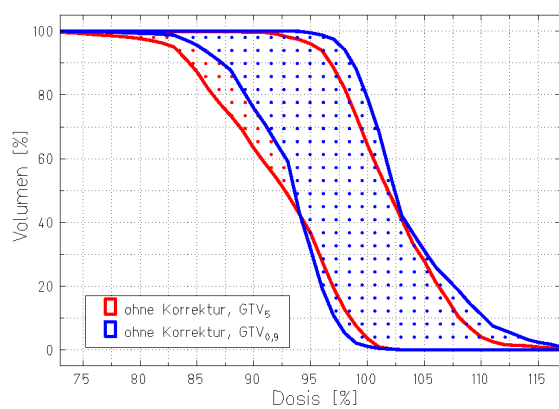
Abbildung C.2: Die einhüllenden DVHs bei Bestrahlung ohne Bewegungskorrektur. Gezeigt ist jeweils die Einhüllende aller zwölf Einzel-DVHs einer Bestrahlungstechnik für alle Patientendatensätze. Pro Patient sind die DVHs für das GTV_5 und die ipsilaterale Lunge ohne GTV_5 gezeigt.



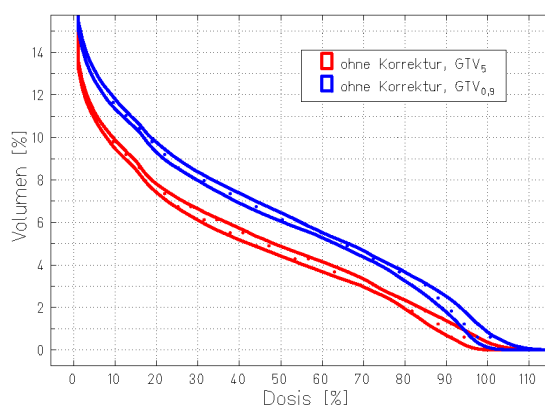
(g) Patient_D, GTV_{Ref.}=5



(h) Patient_D, ipsilaterale Lunge-GTV₅



(i) Patient_E, GTV_{Ref.}=5



(j) Patient_E, ipsilaterale Lunge-GTV₅

Abbildung C.2: Fortsetzung

C.3 Kompensationsvektor-Wertetabellen für alle Patienten

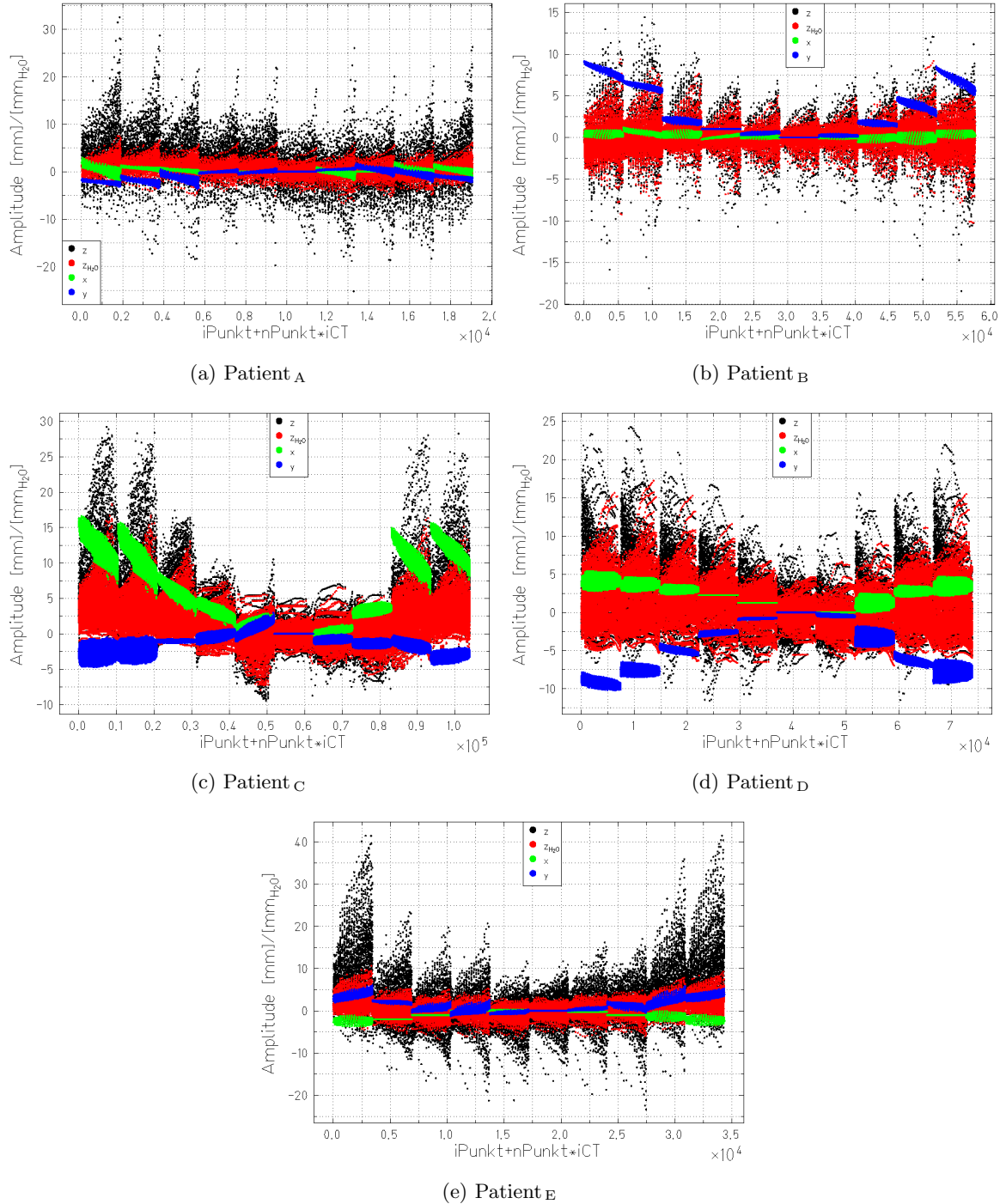


Abbildung C.3: Die Kompensationsvektoren werden für bewegungskompensierte Bestrahlungen verwendet. Pro Rasterpunkt und pro Bewegungsphase existiert ein Vektor. Er beschreibt die Transformation des Bragg-Maximums aus der *iCT*. Bewegungsphase in die 5. Referenzbewegungsphase. In *x* (horizontal) und *y* (vertikal) wird durch Modulation der Raster-scannersollposition korrigiert. Der Ausgleich der Strahlreichweite (z_{H_2O}) findet durch die Kompensationskeile statt [Grö04].

Abbildungsverzeichnis

0.1	Tiefendosisprofil für Photonen und geladene Teilchen	2
1.1	Intensitätsverteilung bei IMRT	6
1.2	Modulation der Intensitätsverteilung per MLC	7
1.3	Dosisverteilung ^{12}C vs. IMRT	8
1.4	Laterale Streuung von Teilchen und Photonen in Wasser	8
1.5	Physikalische und biologisch wirksame Dosis	9
1.6	Prinzip der Bestrahlung mit passiver Energiemodulation	10
1.7	Schematische Darstellung des Raster-scanners	11
1.8	Fixierung durch Kopfmaske und Körperschale	13
1.9	Vergleich 4D-CT mit konventionellem CT	16
1.10	Reichweiteneffekt Photon im Vergleich zu ^{12}C	16
1.11	Schema zum <i>Gating</i> der Bestrahlung	17
1.12	Schema zur technischen Realisierung der 3D-OMC	19
1.13	Verifikation der lateralen Kompensation	20
1.14	Möglicher Ablauf einer bewegungskompensierten Bestrahlung.	21
2.1	Zuordnung der 4D-CT-Phase anhand der Bewegungstrajektorie	25
2.2	Schematische Berechnung der Kompensationsvektoren	26
2.3	Einfluss von Rotation auf die Vorbestrahlung	27
2.4	Schematische Berechnung der Vorbestrahlungskorrektur	28
2.5	CT und Referenzdosis des Simulationsbeispiels	30
2.6	Dosisverteilungen in Gegenwart von Bewegung für das Simulationsbeispiel . .	31
2.7	Unkompensierte Dosisverteilung bei 90 % der Spillintensität	32
2.8	Transformationsvektor-Wertetabelle für rein laterale und volle Kompensation	32
2.9	Vergleich kompensierter und nicht korrigierter Bewegung vor Transformation	33
2.10	Dosisverteilung und Zielvolumen der Simulation zum Einfluss von N_{CT}	34
2.11	Anzahl der benötigten Bewegungsphasen	34
3.1	Vergleich von aktuellen und veröffentlichten Filmschwärzungsparametern m .	41
3.2	Filmschwärzung des Referenzbestrahlungsplans bei statischer Bestrahlung . .	43
3.3	Einfluss von N_{CT} auf die Differenz zwischen Simulation und Experiment . . .	44
3.4	Unkompensierte Bewegung: Vergleich Experiment-Simulation (gut)	45
3.5	Unkompensierte Bewegung: Vergleich Experiment-Simulation (akzeptabel) . .	46
3.6	Gemessene Schwärzungsverteilungen aller unkorrigierten Bewegungen in Luft	48
3.7	Kumulierte Histogramme für alle unkorrigierten Messungen in Luft	50
3.8	Bestrahlungsgeometrie für bewegungskompensierte Bestrahlung	51
3.9	Bestimmung der Verzögerung über Filmsignal und Protokolldatei	54
3.10	Bestimmung der Latenzzeit der longitudinalen Korrektur	55
3.11	Volle Korrektur: Vergleich Experiment und Simulation	56

3.12	Vergleich Oszilloskop vs. Rasterpunktwechsel als Basis für Spillprofil	59
3.13	Filmschwärzungen der Referenzpläne: Vergleich Experimente und TRiP	61
4.1	4D-CT Patient _D	64
4.2	Transformationsbeispiel Patient _D	65
4.3	Konstruktion des ITV aus der Einhüllenden des GTV	66
4.4	Schema zur Bestrahlungsplanoptimierung für passive Energiemodulation . .	67
4.5	Lujan'sche Funktion im Vergleich zu Fluoroskopie	68
4.6	Exemplarische Dosisverteilung aller Techniken	70
4.7	DVHs der Dosisverteilungen aus Abbildung 4.6	71
4.8	Patientenstudie: GTV-Abdeckung aller Techniken	72
4.9	Patientenstudie: Lungenbelastung aller Techniken	73
4.10	Beispiel der einhüllenden DVHs an Patient _E	74
4.11	Kompensationsvektor-Wertetabelle für Patient _D	75
4.12	Schema zur Funktionsweise der Transformationsvektoren	75
4.13	Vergleich der Teilchenextraktion unter <i>Gating</i>	77
4.14	Mehrfachbestrahlung: Abhängigkeit der Dosisbelegung von der Anfangsphase	78
4.15	Einfluss der Anzahl an Mehrfachbestrahlungen auf die Dosisbelegung	78
5.1	Schematische Darstellung der Dosisverteilung aller Techniken	88
A.1	Beschreibung der nicht-rigiden Transformation	96
A.2	Beispiel für nicht-rigide Transformation	97
B.1	Kalibrierung des Kamerasystems	100
B.2	Bewegungsmessung per Infrarotleuchtdiode	101
B.3	Messung einer Gradationskurve	104
C.1	Einhüllende DVHs aller Patienten <i>mit</i> Bewegungskompensation	107
C.1	Fortsetzung	108
C.2	Einhüllende DVHs aller Patientendatensätze <i>ohne</i> Bewegungskompensation .	109
C.2	Fortsetzung	110
C.3	Kompensationsvektor-Wertetabellen für alle Patienten.	111

Tabellenverzeichnis

1.1	Mobilität von Lungentumoren	14
3.1	Statistische Auswertung aller Bewegungsparameterkombinationen	49
4.1	Volumen und Schwerpunktbewegung der Patienten-GTVs	66
4.2	Konstruktion des PTV aus der Einhüllenden des GTV	67
4.3	Details zur DVH-Analyse mit Minimierung des Bewegungseinflusses	72
4.4	Bestrahlungszeit Bewegungskompensation vs. <i>Gating</i>	77
C.1	Rigide Transformationen der Patientendatensätze	105

Abkürzungsverzeichnis

(2,3,4)D	zweidimensional, dreidimensional, vierdimensional (Position und Zeit)
3D-CRT	<i>three-dimensional conformal radiation therapy</i>
3D-OMC	<i>3D-online motion compensation</i> [Grö04]
BEV	<i>beams eye view</i>
Bixel	<i>beam element</i>
CT	Computertomographie, Computertomogramm
CTV	<i>clinical target volume</i> \equiv GTV und subklinische Tumorausdehnung [ICR93]
DDD	<i>depth-dose-profile</i>
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum (http://www.dkfz.de)
DRR	digital rekonstruierte Radiographie
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
GSI	Gesellschaft für Schwerionenforschung (http://www.gsi.de)
GTV	<i>gross tumor volume</i> \equiv fühl- oder sichtbares Tumolvolumen [ICR93]
HIT	Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie
HU	<i>Hounsfield Unit</i> (Einheit der Grauwerte eines Computertomogramms)
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i> (http://www.icru.org)
IES	Isoenergieschicht
IMRT	<i>intensity modulated radiation therapy</i> , hier: intensitätsmodulierte Photonentherapie
IR	infrarot
ITV	<i>internal target volume</i> \equiv Einhüllende aller physiologischen Bewegungszustände des CTV [ICR99]
IZ	Isozentrum, raumfester Referenzpunkt der Bestrahlungsgeometrie
LINAC	<i>linear accelerator</i> , klinisch verwendeter Beschleuniger
LUT	<i>look-up table</i>
MLC	<i>multi-leaf collimator</i> , Lamellenkollimator am Strahlaustritt (eines LINACs)
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomogramm
NXTPNT	<i>next-point</i> , vom Kontrollsystem generierter TTL-Puls am Ende der Bestrahlung eines Rasterpunktes
M PET	Positronenemissionstomographie, Positronenemissionstomogramm
Pixel	<i>picture element</i>
PTV	<i>planning target volume</i> \equiv ITV und Sicherheitssaum für Patientenlagerung, Bestrahlungsplanung und Bestrahlung [ICR99]
RBW	Relative Biologische Wirksamkeit
ROI	<i>region-of-interest</i> , Bildausschnitt
SOBP	<i>spread-out Bragg peak</i>
TKR	Technischer Kontrollraum
TRiP	<i>TReatment planing for Particles</i> [Krä00b, Krä00c]
TTL	Transistor-Transistor-Logik

Literaturverzeichnis

- [Adl99] J. ADLER, ET AL.: *Image-guided robotic radiosurgery*, *Neurosurgery* **44**(6) (1999) 1299–1307
- [Bat00] B. BATHELT: *Filmdosimetrie in der Schwerionen-Tumorthherapie: 3-dimensionale Dosisverifikation in gemischten Teilchenstrahlungsfeldern*, Dissertation, Gesamthochschule Kassel (2000)
- [Bat02] B. BATHELT: *Praktische Anleitung zur 3D-Dosisverifikation mit Filmen* (2002), GSI-internes Dokument
- [Ber04] R. BERBECO, ET AL.: *Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic x-ray systems with flat-panel detectors*, *Physics in Medicine and Biology* **49**(2) (2004) 243–255
- [Bet30] H. BETHE: *Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlung durch Materie*, *Annalen der Physik* **5**(5) (1930) 325–400
- [Blo33] F. BLOCH: *Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie*, *Annalen der Physik* **5**(16) (1933) 285–321
- [Bor90] T. BORTFELD, ET AL.: *Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy*, *Physics in Medicine and Biology* **35**(10) (1990) 1423–1434
- [Bor02] T. BORTFELD, ET AL.: *Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation*, *Physics in Medicine and Biology* **47**(13) (2002) 2203–2220
- [Bor04] T. BORTFELD, S. JIANG, E. RIETZEL: *Effects of motion on the total dose distribution*, *Seminars in Radiation Oncology* **14**(1) (2004) 41–51
- [Bou01] L. BOUCHET, ET AL.: *Calibration of three-dimensional ultrasound images for image-guided radiation therapy*, *Physics in Medicine and Biology* **46**(2) (2001) 559–577
- [Bro05] K. BROCK, ET AL.: *Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration*, *Medical Physics* **32**(6) (2005) 1647–1659
- [Cha05] J. CHANG, H. LIU, R. KOMAKI: *Intensity Modulated Radiation Therapy and Proton Radiotherapy for Non-small cell Lung Cancer*, *Current Oncology Reports* **7**(4) (2005) 255–259
- [Che79] G. CHEN, ET AL.: *Treatment planning for heavy ion radio therapy*, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **5** (1979) 1809–1819

- [Cho05] N. CHOI, ET AL.: *4D CT Planning Improves Tumor Control Probability (TCP) When Compared with Helical CT Scan in 3D Conformal Radiation Therapy (CRT) in Lung Cancer*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S398
- [Chu93] W. CHU, B. LUDEWIGT, T. RENNER: *Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams*, Review of Scientific Instruments **64**(2055–2122) (1993), from LBL preprint
- [Chu03] C.-S. CHUI, E. YORKE, L. HONG: *The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multileaf collimator*, Medical Physics **30**(7) (2003) 1736–1746
- [Deb98] J. DEBUS: *Vorschlag für eine dezidierte Inonenbestrahlungs-Anlage zur Krebstherapie* (1998)
- [D’S05] W. D’SOUZA, S. NAQVI, C. YU: *Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study*, Physics in Medicine and Biology **50**(17) (2005) 4021–4033
- [Ebe] M. EBERT: Vortrag
- [Ekb98] L. EKBERG, ET AL.: *What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?*, Radiotherapy and Oncology **48**(1) (1998) 71–77
- [Eng] M. ENGELSMAN, E. RIETZEL, H. KOOY: *Four-dimensional (4D) CT based proton treatment planning for lung*, submitted to Physics in Medicine and Biology
- [Eng04] W. ENGHARDT, ET AL.: *Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment **525**(1–2) (2004) 284–288
- [Err03] S. ERRIDGE, ET AL.: *Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer*, Radiotherapy and Oncology **66**(1) (203) 75–85
- [For03] E. FORD, ET AL.: *Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning*, Medical Physics **30**(1) (2003) 88–97
- [Gei99] GSI Report: *Correlation between CT number and water equivalent thickness*, Gesellschaft für Schwerionenforschung (1999)
- [Gie04] D. GIERGA, ET AL.: *Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **58**(5) (2004) 1584–1595
- [Gie05] D. GIERGA, ET AL.: *The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: Implications for respiratory gating*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **61**(5) (2005) 1551–1558
- [Grö04] S. GRÖZINGER: *Volume Conformal Irradiation of Moving Target Volumes with Scanned Ion Beams*, Dissertation, TU Darmstadt (2004)

- [Hab93] T. HABERER, ET AL.: *Magnetic scanning system for heavy ion therapy*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A330** (1993) 296–305
- [Hab94] GSI Report 94-09: *Entwicklung eines magnetischen Strahlführungssystems zur tumorkonformen Strahlentherapie mit schweren Ionen*, Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (1994)
- [Hab05a] T. HABERER: Persönliche Mitteilung (2005)
- [Hab05b] O. HABLER: Daten via e-mail (2005)
- [Han99] J. HANLEY, ET AL.: *Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **45**(3) (1999) 603–611
- [Har93] T. HARTKENS: *Measuring, analysing, and visualizing brain deformation using non-rigid registration*, Dissertation, King's College London (1993)
- [Her97] T. HERMANN, M. BAUMANN: *Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig* (G. Fischer, 1997)
- [Her00] M. VAN HERK, ET AL.: *The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **47**(4) (2000) 1121–1135
- [Hof03] H. HOF, ET AL.: *Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **56**(2) (2003) 335–341
- [Hof04] H. HOF, K. HERFARTH, J. DEBUS: *Stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren*, Radiologie **44**(5) (2004) 484–490
- [ICR93] ICRU Report 50: *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*, International Commission on Radiation Units and Measurements (1993)
- [ICR99] ICRU Report 62: *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*, supplement to ICRU Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements (1999)
- [Imu05] M. IMURA, ET AL.: *Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **63**(5) (2005) 1442–1447
- [Int01] INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY COLLABORATIVE WORKING GROUP: *Intensity-Modulated Radiotherapy: Current status and issues of interest*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **51**(4) (2001) 880–914
- [Isa05] M. ISAKSSON, J. JALDEN, M. MURPHY: *Adaptive filtering to predict lung tumor motion during respiration*, eingereichtes Manuskript (2005)
- [Jäk01] O. JÄKEL, ET AL.: *Relation between carbon ion ranges and x-ray CT numbers*, Medical Physics **28** (2001) 701–703

- [Jäk03] O. JÄKEL, ET AL.: *Heavy ion therapy: Status and perspectives*, Technology in Cancer Reserach & Treatment **2**(5) (2003) 377–387
- [Jia03] S. JIANG, ET AL.: *An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments*, Physics in Medicine and Biology **48**(12) (2003) 1773–1784
- [Kak05] M. KAKAR, ET AL.: *Respiratory motion prediction by using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS)*, Physics in Medicine and Biology **50**(19) (2005) 4721–4728
- [Kar01] C. KARGER, ET AL.: *Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **49**(5) (2001) 1493–1504
- [Kea01] P. KEALL, ET AL.: *Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study*, Physics in Medicine and Biology **46**(1) (2001) 1–10
- [Kea04a] P. KEALL: *4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 81–90
- [Kea04b] P. KEALL, ET AL.: *Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method*, Physics in Medicine and Biology **49**(10) (2004) 2053–2067
- [Kea05] P. KEALL, ET AL.: *Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking*, Medical Physics **32**(4) (2005) 942–951
- [Kim04] T. KIMURA, ET AL.: *Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(4) (2004) 1307–1313
- [Koc04] N. KOCH, ET AL.: *Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part I—correlating internal lung motion with skin fiducial motion*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(5) (2004) 1459–1472
- [Kon05] F.-M. KONG, ET AL.: *Non-Small Cell Lung Cancer Therapy-Related Pulmonary Toxicity: An Update on Radiation Pneumonitis and Fibrosis*, Seminars in Oncology **32**(S3) (2005) S42–S54
- [Kra00a] G. KRAFT: *Tumor Therapy with Heavy Charged Particles*, Progress in Particle and Nuclear Physics **45** (2000) S473–S544
- [Krä00b] M. KRÄMER, M. SCHOLZ: *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose*, Physics in Medicine and Biology **45**(11) (2000) 3319–3330
- [Krä00c] M. KRÄMER, ET AL.: *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization*, Physics in Medicine and Biology **45** (2000) 3299–3317
- [Kue04] S. KUECHLER, ET AL.: *Respiratory motion - first investigations on the optimization of gating parameters*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(Suppl. 1) (2004) S579

- [Lan01] K. LANGEN, D. JONES: *Organ motion and its management*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **50**(1) (2001) 265–278
- [Lat99] J. LATTANZI, ET AL.: *A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **43**(4) (1999) 719–725
- [Les99] H. LESTER, S. R. ARRIDGE: *A survey of hierarchical non-linear medical image registration*, Pattern Recognition **32** (1999) 129–149
- [Liu04] H. LIU, ET AL.: *Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part II—margin reduction of internal target volume*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(5) (2004) 1473–1483
- [Loh99] F. LOHR, ET AL.: *Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **45**(2) (1999) 521–527
- [Lom99] A. LOMAX: *Intensity modulation methods for proton radiotherapy*, Physics in Medicine and Biology **44**(1) (1999) 185–205
- [Low03] D. LOW, ET AL.: *A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing*, Medical Physics **30**(6) (2003) 1254–1263
- [Low04] D. LOW, ET AL.: *Dynamic accuracy of an AC magnetic 4D localization system prototype*, Medical Physics **31**(6) (2004) S1759
- [Low05] D. LOW, ET AL.: *Novel breathing motion model for radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics (2005), in Press, Corrected Proof, Available online 2 September 2005
- [Luj99] A. E. LUJAN, ET AL.: *A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations*, Medical Physics **26**(5) (1999) 715–720
- [Mag04] G. MAGERAS, E. YORKE: *Deep Inspiration Breath Hold and Respiratory Gating Strategies for Reducing Organ Motion in Radiation Treatment*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 65–75
- [Mat98] N. MATSUFUJI, ET AL.: *Relationship between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadron-therapy treatment planning*, Physics in Medicine and Biology **43**(11) (1998) 3261–3275
- [Mei03] G. MEIJER, ET AL.: *Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **55**(5) (2003) 1277–1287
- [Min00] S. MINOHARA, ET AL.: *Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **47**(4) (2000) 1097–1103
- [Mor95] H. MORNEBURG (Hg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik* (Publicis MCD, 1995)

- [Mos89] W. T. MOSS, J. D. COX (Hg.): *Radiation Oncology* (The C.V. Mosby Company, 1989)
- [Mur02] M. MURPHY, ET AL.: *The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **53**(2) (2002) 475–482
- [Mur04] M. MURPHY: *Tracking moving organs in real time*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 91–100
- [Neg01] Y. NEGORO, ET AL.: *The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **50**(4) (2001) 889–898
- [Neh03] S. NEHMEH, ET AL.: *Reduction of Respiratory Motion Artifacts in PET Imaging of Lung Cancer by Respiratory Correlated Dynamic PET: Methodology and Comparison with Respiratory Gated PET*, Journal of Nuclear Medicine **44**(10) (2003) 1644–1648
- [Nei03] T. NEICU, ET AL.: *Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients*, Physics in Medicine and Biology **48**(5) (2003) 587–598
- [Nel05] C. NELSON, ET AL.: *Assessment of Lung Tumor Motion During Respiratory Gating Using Implanted Fiducials Conformal Radiation Therapy (CRT) in Lung Cancer*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S203
- [Oel03] U. OELFKE, T. BORTFELD: *Optimization of physical dose distributions with hadron beams: Comparing photon IMRT with IMPT*, Technology in Cancer Research & Treatment **2**(5) (2003) 401–412
- [Oha89] K. OHARA, ET AL.: *Irradiation synchronized with the respiration gate*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **17** (1989) 853–857
- [Oku95] T. OKUMURA, H. TSUJI, H. TSUJII: *Ion Beams in Tumor Therapy*, Kap. Compensation of Target Motion (Chapman and Hall, London, 1995), 308–315
- [Old95] M. OLDHAM, A. NEAL, S. WEBB: *A comparison of conventional 'forward planning' with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate*, Radiotherapy and Oncology **35**(3) (1995) 248–262
- [Ott04] W. OTT: Persönliche Mitteilung (2004)
- [Ozh02] C. OZHASOGLU, M. MURPHY: *Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **52**(5) (2002) 1389–1399
- [Pag03] H. PAGANETTI: *Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy*, Technology in Cancer Research & Treatment **2**(5) (2003)
- [Par02] K. PARODI, W. ENGHARDT, T. HABERER: *In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams*, Physics in Medicine and Biology **47**(1) (2002) 21–36

- [Ped01] E. PEDRONI, ET AL.: *A novel gantry for proton therapy at the Paul Scherrer Institute*, in *CP600, Cyclotrons and their applications* (herausgegeben von F. MARTI) (2001), 13–17
- [Ped04] E. PEDRONI, ET AL.: *The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry*, *Zeitschrift für Medizinische Physik* **14**(1) (2004) 25–34
- [Pem01] P. PEMLER, ET AL.: *Influence of respiration-induced organ motion on dose distributions in treatments using enhanced dynamic wedges*, *Medical Physics* **28**(11) (2001) 2234–2240
- [Pet88] W. PETZHOLD, H. KRIEGER: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz*, Bd. 1 und 2 (B. G. Teubner Stuttgart, 1988)
- [Pet92] P. PETTI: *Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles*, *Medical Physics* **19**(1) (1992) 137–149
- [Phi92] M. PHILLIPS, ET AL.: *Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method*, *Physics in Medicine and Biology* **37**(1) (1992) 223–233
- [Pla05] C. PLATHOW, ET AL.: *Influence of different breathing maneuvers on internal and external organ motion: Use of fiducial markers in dynamic MRI*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **62**(1) (2005) 238–245
- [Red02] REDAKTION DES VERLAGS (Hg.): *Pschyrembel — Klinisches Wörterbuch*, 259. Aufl. (de Gruyter, 2002)
- [Rie04] E. RIETZEL, ET AL.: *4D imaging and treatment planning*, in *8th Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy* (2004), S140
- [Rie05a] E. RIETZEL, T. PAN, G. CHEN: *Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol*, *Medical Physics* **32**(4) (2005) 874–889
- [Rie05b] E. RIETZEL, ET AL.: *Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **61**(5) (2005) 1535–1550
- [Rob05] ROBERT KOCH INSTITUT: (2005), URL <http://www.rki.de>
- [Sar05] D. SARRUT, ET AL.: *Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **61**(2) (2005) 594–607
- [Sch93] W. SCHLEGEL, ET AL.: *Stereotactically guided fractionated radiotherapy: technical aspects*, *Radiotherapy and Oncology* **29**(2) (1993) 197–204
- [Sch94] M. SCHOLZ, G. KRAFT: *Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, x ray sensitivity and target size*, *Radiation Protection Dosimetry* **52**(1–4) (1994) 29–33
- [Sch96] U. SCHNEIDER, E. PEDRONI, A. LOMAX: *The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning*, *Physics in Medicine and Biology* **41**(1) (1996) 111–124

- [Sch01] W. SCHLEGEL, A. MAHR: *3D Conformal Radiation Therapy: Multimedia Introduction to Methods and Techniques* (Springer, 2001)
- [Sch04] M. SCHAEFER, ET AL.: *Influence of intra-fractional breathing movement in step-and-shoot IMRT*, Physics in Medicine and Biology **49**(12) (2004) N175–N179
- [Sch05] M. SCHOLZ: Persönliche Mitteilung (2005)
- [SE04] D. SCHULZ-ERTNER, ET AL.: *Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **58**(2) (2004) 631–640
- [Sei00] P. SEILER, ET AL.: *A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy*, Physics in Medicine and Biology **45**(9) (2000) N103–N110
- [Sep02] Y. SEPPENWOOLDE, ET AL.: *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **53**(4) (2002) 822–834
- [Sha04] G. SHARP, ET AL.: *Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy*, Physics in Medicine and Biology **49**(3) (2004) 425–440
- [Shi00a] S. SHIMIZU, ET AL.: *Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **48**(5) (2000) 1591–1597
- [Shi00b] H. SHIRATO, ET AL.: *Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **48**(4) (2000) 1187–1195
- [Shi04a] H. SHIRATO, ET AL.: *Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **60**(1) (2004) 335–341
- [Shi04b] H. SHIRATO, ET AL.: *Intrafractional Tumor Motion: Lung and Liver*, Seminars in Radiation Oncology **14**(1) (2004) 10–18
- [Son05a] J. SONKE, ET AL.: *An Off-Line 4D Cone Beam CT Based Correction Protocol for Lung Tumor Motion*, in *Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting* (2005), S389
- [Son05b] J.-J. SONKE, ET AL.: *Respiratory correlated cone beam CT*, Medical Physics **32**(4) (2005) 1176–1186
- [Spi01] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation*, Physics in Medicine and Biology **46**(11) (2001) 2889–2897
- [Spi02] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Calculation of the x-ray film response to heavy charged particle irradiation*, Physics in Medicine and Biology **47**(22) (2002) 4107–4120

- [Spi03] B. SPIELBERGER, ET AL.: *Three-dimensional dose verification in complex particle radiation fields based on X-ray films*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms **209** (2003) 277–282
- [Spi04] B. SPIELBERGER: Persönliche Mitteilung (2004)
- [Tsu04] H. TSUJII, ET AL.: *Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS*, Radiotherapy and Oncology **73**(S2) (2004) S41–S49
- [Ved03a] S. VEDAM, ET AL.: *Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker*, Medical Physics **30**(4) (2003) 505–513
- [Ved03b] S. S. VEDAM, ET AL.: *Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal*, Physics in Medicine and Biology **48**(1) (2003) 45–62
- [Wan05] H. WANG, ET AL.: *Validation of an accelerated „demons“ algorithm for deformable image registration in radiation therapy*, Physics in Medicine and Biology **50**(12) (2005) 2887–2905
- [Web96] U. WEBER: *Volumenkonforme Bestrahlung mit Kohlenstoff-Ionen zur Vorbereitung einer Strahlentherapie*, Dissertation, Gesamthochschule-Universität Kassel (1996)
- [Web00] U. WEBER, W. BECHER, G. KRAFT: *Depth scanning for a conformal ion beam treatment of deep seated tumours*, Physics in Medicine and Biology **45**(12) (2000) 3627–3641
- [Web05] S. WEBB: *The effect on IMRT conformality of elastic tissue movement and a practical suggestion for movement compensation via the modified dynamic multileaf collimator (dMLC) technique*, Physics in Medicine and Biology **50**(6) (2005) 1163–1190
- [Wil46] R. R. WILSON: *Radiological Use of Fast Protons*, Radiology **47** (1946) 487–491
- [Won99] J. WONG, ET AL.: *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **44**(4) (1999) 911–919
- [Yan97] J. YANG, ET AL.: *An investigation of tomotherapy beam delivery*, Medical Physics **24**(3) (1997) 425–436
- [Yin01] F. YIN, ET AL.: *Extracranial radiosurgery: Immobilizing liver motion in dogs using high-frequency jet ventilation and total intravenous anesthesia*, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics **49**(1) (2001) 211–216
- [Yu98] C. YU, D. JAFFRAY, J. WONG: *The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation*, Physics in Medicine and Biology **43**(1) (1998) 91–104
- [Zim05] H. ZIMMERMANN, ET AL.: *Messungen der Stembewegung mit schneller Magnetresonanztomographie und induktiv gekoppelten Markerspulen*, Zeitschrift für medizinische Physik **15** (2005) 38–44

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung meiner Promotion unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Kraft, der mein Interesse an der Schwerionentherapie bereits durch einen Vortrag während meiner Schulzeit geweckt hat. Seine Tür stand immer offen, um bei Gummibärchen die Probleme des Projekts zu diskutieren. Herrn Prof. Dr. D.H.H. Hoffmann sei für die bereitwillige Übernahme der Zweitkorrektur gedankt.

Besonders danken möchte ich Dr. Eike Rietzel, der mich während der gesamten Zeit meiner Promotion hervorragend betreute, obwohl wir nur wenige Monate am gleichen Ort zusammen arbeiten konnten. Er stellte die klinischen Daten zur Verfügung und hat in stundenlangen (telefonischen) Diskussionen etliche Detailfragen erklärt und mit seinen kritischen Anregungen meine Arbeit entscheidend geprägt.

Dr. Sven O. Grözinger danke ich für die intensive Betreuung während der ersten Hälfte meiner Promotionszeit. Auch danach war er stets bereit bei Experimenten zu helfen und Probleme zu diskutieren. Ohne seine Vorarbeiten am Versuchsaufbau wären die bewegungskompensierten Experimente nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an Dr. Thomas Haberer für sein Interesse an diesem Projekt. Er war bei der Vorbereitung und Auswertung von Strahlzeiten eine große Hilfe.

Drs. Stephan Brons, Bernd Hasch, Michael Krämer, Jakob Naumann, Dieter Schardt und Belinda Spielberger danke ich für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Auswertung von Experimenten und für die ständige Bereitschaft, mir bei Computerproblemen zu helfen.

Für die Hilfe bei klinischen und medizinphysikalischen Fragestellungen möchte ich mich bei Drs. Oliver Jäkel, Christian Karger, Daniela Schulz-Ertner und insbesondere bei Dr. Peter Heeg bedanken.

I thank George T.Y. Chen, Ph.D., Karen Doppke, Martijn Engelsman, Ph.D., Dr. Harald Paganetti, Dr. Eike Rietzel and all the others from Radiation Oncology at Massachusetts General Hospital in Boston for a very fruitful and pleasant time.

Mein weiterer Dank gilt Wolfgang Becher, Günter Lenz und Elko Schubert für die Unterstützung bei Experimentaufbau und Datenerfassung, sowie Drs. Holger Brand, Nick Kurz und Wolfgang Ott für die Hilfe bei LabView-, MBS- und Kontrollsystem-Detailfragen.

Der gesamten Biophysik-Gruppe danke ich für die angenehme Atmosphäre, zu der insbesondere meine ZimmerkollegInnen Claudia, Daniela, Katarzyna und Stephan beigetragen haben.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, meinen Eltern und Geschwistern für ihr Interesse an meiner Arbeit und die Fürsorge, mit der sie mich die letzten drei Jahre begleitet haben, zu danken.

Meiner Frau Eva danke ich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis, wenn es mal länger wurde oder die Simulationen von zu Hause aus gepflegt werden mussten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Bert
Geburtsdatum: 9. Mai 1976
Geburtsort: Darmstadt
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1982 – 1986 Heuneburgschule Fischbachtal
1986 – 1993 Albert-Einstein-Schule Groß-Bieberau;
Förderstufe, Gymnasium
1993 – 1994 Placer High School, Auburn, CA, USA;
Schüleraustausch
1994 – 1996 Albert-Einstein-Schule Groß-Bieberau;
Gymnasiale Oberstufe, Abitur 06/96

Universitäre Ausbildung

10/97 – 07/99 FAU Erlangen-Nürnberg, Physik (Diplom)
Vordiplom 07/99
10/99 – 03/00 Imperial College London, Austausch im Rahmen
des ERASMUS Programms
10/97 – 07/99 FAU Erlangen-Nürnberg, Physik (Diplom)
Diplom 11/02, Diplomarbeit über *Zirkulare Tomosynthese
mit dem Midipix 1-Detektor*
Seit 01/03 Promotion bei Prof. Dr. G. Kraft, TU Darmstadt; durch-
geführt als wissenschaftliche Hilfskraft bei der GSI Darm-
stadt, Abteilung Biophysik
05/04 – 11/04 Forschungsaufenthalt (4D Computertomographie) am
Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA im
Rahmen eines DAAD Doktorandenstipendiums